

Tobrex[®]
(tobramicina)

Novartis Biociências S.A.
Solução Oftálmica
3 mg/mL

Bula Profissional

TOBREX®
tobramicina

APRESENTAÇÃO

TOBREX® 3mg/mL - embalagem contendo 1 frasco com 5 mL de solução oftálmica.

VIA OFTÁLMICA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 MESES DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada mL (30 gotas) de TOBREX® contém: 3 mg de tobramicina, ou seja, 0,1 mg de tobramicina por gota.

Excipientes: ácido bórico, sulfato de sódio, cloreto de sódio, tiloxapol, hidróxido de sódio e/ou ácido sulfúrico, cloreto de benzalcônio, água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TOBREX® é um antibiótico tópico indicado para o tratamento de infecções externas dos olhos e seus anexos, causadas por bactérias sensíveis à tobramicina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos comparativos entre a solução oftálmica de tobramicina e a solução oftálmica de gentamicina, demonstraram eficácia da tobramicina no tratamento de infecções bacterianas externas ao olho.^{1,2}

Referências bibliográficas:

1. Leibowitz, H. M., Hyndiuk, R. A., Smolin, G. R., Nozik, R. A., Hunter, G. J., Cagle, G. D., & Davis, D. S. (1981). Tobramycin in external eye disease: a double-masked study vs. gentamicin. *Current Eye Research*, 1(5), 259–266.
2. Cagle G, Davis S, Rosenthal A, Smith J. Topical tobramycin and gentamicin sulfate in the treatment of ocular infections: multicenter study. *Curr Eye Res*. 1981-1982;1(9):523-34.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Os estudos *in vitro* têm demonstrado que a tobramicina é ativa contra cepas sensíveis dos seguintes microrganismos: *Staphylococci*, inclusive *S. aureus* e *S. epidermidis* (coagulase positivos e coagulase negativos), incluindo cepas resistentes à penicilina. *Streptococci*, inclusive algumas espécies do grupo A beta-hemolítico, algumas espécies não hemolíticas e algumas cepas de *Streptococcus pneumoniae*. *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, maioria das cepas de *Proteus vulgaris*, *Haemophilus influenzae* e *H. aegyptius*, *Moraxella lacunata*, *Acinetobacter calcoaceticus* e algumas espécies de *Neisseria*. Os estudos de sensibilidade bacteriana demonstram que muitos microrganismos resistentes à gentamicina conservam a sensibilidade à tobramicina.

Grupo farmacoterapêutico

Grupo farmacoterapêutico: antibiótico. Código ATC: S01AA12.

Mecanismo de ação

A tobramicina é um potente antibiótico aminoglicosídeo bactericida, de amplo espectro e ação rápida. Exerce seu efeito primário nas células bacterianas ao inibir a montagem e síntese de polipeptídeos no ribossomo.

Mecanismo de resistência

A resistência à tobramicina ocorre através de vários mecanismos diferentes, incluindo (1) alterações da subunidade ribossômica dentro da célula bacteriana; (2) interferência com o transporte de tobramicina para dentro da célula e (3) inativação de tobramicina por uma série de enzimas adenilantes, fosforilantes e acetilantes. A informação genética para a produção de enzimas inativadoras pode ser transportada no cromossomo bacteriano ou em plasmídeos. Pode ocorrer resistência cruzada a outros aminoglicosídeos.

Farmacocinética

Absorção

A tobramicina é pouco absorvida pela córnea e conjuntiva com pico de concentração de 3 microgramas/mL no humor aquoso após 2 horas, seguida por um rápido declínio após administração tópica de tobramicina a 0,3%. Além disso, a absorção sistêmica da tobramicina em humanos é pequena após a administração oftálmica. No entanto, a tobramicina

oftálmica a 0,3% libera 527 ± 428 microgramas/mL de tobramicina em lágrimas humanas após uma dose única. A concentração na superfície ocular geralmente excede o MIC dos isolados mais resistentes (MICs > 64 microgramas/mL).

Distribuição

O volume de distribuição sistêmico é de 0,26 L/kg no homem. A ligação da tobramicina às proteínas plasmáticas humanas é baixa, inferior a 10%.

Biotransformação

A tobramicina é excretada na urina principalmente como fármaco inalterado.

Eliminação

A tobramicina é excretada rápida e extensamente na urina por filtração glomerular, principalmente como fármaco inalterado. A depuração sistêmica foi de $1,43 \pm 0,34$ mL/min/kg para pacientes com peso normal após administração intravenosa e sua depuração sistêmica diminuiu proporcionalmente à função renal. A meia-vida plasmática é de aproximadamente duas horas.

Linearidade/não linearidade

A absorção ocular ou sistêmica com concentrações crescentes de tobramicina após administração oftálmica não foi avaliada. Portanto, a linearidade da exposição com dose oftálmica não pôde ser estabelecida.

Relação Farmacocinética/Farmacodinâmica

Uma relação farmacocinética/farmacodinâmica específica não foi estabelecida para TOBREX®. Estudos *in vitro* e *in vivo* publicados demonstraram que a tobramicina apresenta um efeito pós-antibiótico prolongado, que suprime efetivamente o crescimento bacteriano, apesar das baixas concentrações séricas.

Estudos de administração sistêmica relataram concentrações máximas mais altas com uma vez ao dia em comparação com regimes de dosagem diária múltipla. No entanto, o peso da evidência atual sugere que a dosagem sistêmica uma vez ao dia é tão eficaz quanto a dosagem diária múltipla. A tobramicina exibe uma eliminação antimicrobiana dependente da concentração e maior eficácia com níveis crescentes de antibiótico acima da MIC ou da concentração bactericida mínima (CBM).

Populações especiais

Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)

Os aminoglicosídeos, incluindo a tobramicina, têm sido comumente utilizado entre crianças, bebês e recém-nascidos para tratar infecções Gram-negativas graves. TOBREX® (0,3% de tobramicina oftálmica) é aprovado para uso em crianças. A farmacologia clínica da tobramicina em crianças foi descrita após administração sistêmica.

Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

Não há alteração na farmacocinética da tobramicina em pacientes idosos quando comparados a adultos jovens.

Insuficiência hepática e renal

A farmacocinética da tobramicina com a administração oftálmica de TOBREX® não foi estudada nestas populações de pacientes.

Dados de segurança não clínica

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para os humanos decorrentes da exposição oftálmica à tobramicina com base em estudos de toxicidade oftálmica de dose repetida, estudos de genotoxicidade ou carcinogenicidade. Para obter informações sobre estudos de toxicidade no desenvolvimento, vide “Gravidez, lactação e Fertilidade”. Em estudos de fertilidade, a administração subcutânea de tobramicina não prejudicou a fertilidade em ratos até 100 mg/kg/dia, correspondendo a 56 vezes o MROHD baseado na BSA.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pessoas que tenham hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer excipiente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Sensibilidade à aplicação tópica de aminoglicosídeos pode ocorrer em alguns pacientes. A gravidade das reações de hipersensibilidade pode variar de efeitos locais para reações generalizadas, tais como eritema, prurido, urticária, erupções cutâneas, anafilaxia, reações anafilatóides ou reações bolhosas. Se for desenvolvida hipersensibilidade durante o uso deste medicamento, o tratamento deve ser interrompido.

- Pode ocorrer hipersensibilidade cruzada com outros aminoglicosídeos, e deve-se considerar a possibilidade de que os pacientes que se tornam sensíveis a tobramicina oftálmica podem também ser sensíveis a outros aminoglicosídeos tópicos e/ou sistêmicos.
- As reações adversas graves, incluindo neurotoxicidade, ototoxicidade e nefrotoxicidade, ocorreram em pacientes recebendo terapia sistêmica de aminoglicosídeos. Deve-se ter precaução quando TOBREX® é utilizado concomitantemente com aminoglicosídeos sistêmicos.
- Deve-se ter precaução ao prescrever TOBREX® para pacientes com distúrbios neuromusculares conhecidos ou suspeitos, como miastenia gravis ou doença de Parkinson. Os aminoglicosídeos podem agravar a fraqueza muscular devido ao seu potencial efeito na função neuromuscular.
- Assim como acontece com outros antibióticos, o uso prolongado de TOBREX® pode resultar em proliferação de organismos não susceptíveis, incluindo fungos. Se ocorrer superinfecção, deve-se iniciar terapia adequada.
- O uso de lentes de contato não é recomendado durante o tratamento de uma infecção ocular.
- TOBREX® solução oftálmica contém cloreto de benzalcônio que pode causar irritação ocular e é conhecido por alterar a coloração das lentes de contato gelatinosas. Evitar o contato com as lentes de contato gelatinosas. Caso o paciente esteja autorizado a usar lentes de contato, deve ser instruído a retirar as lentes de contato antes da aplicação deste produto e aguardar pelo menos 15 minutos antes da reinserção.

Populações especiais

Insuficiência renal e hepática

A segurança e eficácia de TOBREX® em pacientes com insuficiência renal e hepática não foram estabelecidas.

Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

Não foram observadas diferenças clínicas gerais na segurança ou eficácia entre pacientes idosos e outros adultos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Visão turva temporária ou outros distúrbios visuais podem afetar a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Se a visão turva após a aplicação, o paciente deve esperar até que a visão normalize antes de dirigir ou operar máquinas.

GRAVIDEZ, LACTAÇÃO E FERTILIDADE

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas para informar um risco associado ao produto. Estudos reprodutivos com tobramicina em ratos e coelhos não mostraram evidências de danos ao feto após administração subcutânea em níveis de dose superiores a 45 vezes a dose ocular máxima recomendada para humanos (MROHD) de 0,288 mg/kg/dia com base na área de superfície corporal (BSA) (vide “dados em animais”). TOBREX® deve ser utilizado durante a gravidez somente se for claramente necessário.

Dados em humanos

Com base nos dados de um estudo de caso-controle pareado, concluiu-se que o risco de surdez em crianças nascidas de mães que receberam gentamicina, neomicina e outros antibióticos aminoglicosídeos durante a gravidez não pode ser excluído, mas estima-se que a magnitude seja pequena.

A ototoxicidade, que é conhecida por ocorrer após a terapia com tobramicina, não foi relatada como efeito da exposição *in utero*. No entanto, a toxicidade do oitavo nervo craniano no feto é bem conhecida após a exposição a outros aminoglicosídeos e pode ocorrer potencialmente com a tobramicina.

Dados em animais

Em estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos, animais prenhes receberam tobramicina subcutânea durante o período de organogênese em doses de até 100 e 40 mg/kg/dia, respectivamente. Não houve toxicidade embriofetal em nenhuma das espécies até a dose máxima testada correspondente a 56 e 45 vezes a MROHD com base na BSA, respectivamente.

Em um estudo de desenvolvimento peri e pós-natal em ratos, a administração subcutânea de até 100 mg/kg/dia de tobramicina durante o início da gestação até o período de lactação não afetou adversamente o índice de fertilidade, índice de sobrevivência gestacional, tamanho da ninhada, distribuição sexual, descendência pós-parto, índice de sobrevivência ou peso da prole. A proporção da dose mais alta testada para o MROHD é 56 com base na BSA.

Este medicamento pertence à categoria B de risco de gravidez. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Lactação

É desconhecido se a tobramicina é excretada no leite humano após administração oftálmica. Dados limitados, publicados, em mulheres lactantes indicam que a tobramicina é transferida para o leite humano após a administração intramuscular. Não é provável que a quantidade de tobramicina seja detectável no leite humano ou capaz de produzir efeitos clínicos na

criança após o uso oftálmico do medicamento. Entretanto, um risco para a criança amamentada não pode ser excluído. Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapia, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

Não há dados sobre os efeitos da administração oftálmica de TOBREX® na fertilidade humana. A tobramicina não prejudicou a fertilidade em ratos (vide “Dados de segurança não clínica”).

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhuma interação clinicamente relevante foi descrita com a aplicação oftálmica deste medicamento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (15° a 30°C). A validade do produto é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Após aberto, válido por 28 dias.

TOBREX® é uma solução límpida, incolor a amarelo pálido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo o medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Exclusivamente para uso oftálmico. Manter o frasco fechado, quando não estiver em uso. Recomenda-se a oclusão nasolacrimal ou o fechamento suave da(s) pálpebra(s) após a administração. Isto pode reduzir a absorção sistêmica de medicamentos administrados por via oftálmica e resultar em uma diminuição das reações adversas sistêmicas. Se mais de um produto oftálmico estiver sendo usado, deve ser concedido um intervalo de pelo menos 5 minutos entre o uso dos medicamentos. As pomadas oftálmicas devem ser administradas por último. Para evitar possível contaminação, não tocar a ponta do conta-gotas em nenhuma superfície nem no olho, pois isso pode causar lesões oculares.

Posologia

Nos casos leves a moderados, pingar uma ou duas gotas no olho afetado a cada 4 horas, por 7 dias. Nos casos de infecções graves, pingar duas gotas no olho de hora em hora até melhorar e depois reduza a dose antes de interromper o tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram reportadas em estudos clínicos com TOBREX® e são listadas de acordo com a classificação de sistema de órgãos (MedDRA). Dentro de cada classe, as reações adversas são classificadas por frequência, sendo as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente é baseada na seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), ou muito rara ($< 1/10.000$).

Classificação por sistema de órgãos	Reações adversas
Distúrbio do sistema imunológico	Incomum: hipersensibilidade
Distúrbio do sistema nervoso	Incomum: dor de cabeça
Distúrbios oculares	Comum: desconforto ocular, hiperemia ocular Incomum: ceratite, abrasão da córnea, deficiência visual, visão turva, edema palpebral, eritema palpebral, edema conjuntival, olho seco, aumento do lacrimejamento, dor nos olhos, prurido ocular, secreção ocular
Distúrbios na pele e tecidos subcutâneos	Incomum: urticária, dermatite, madarose, leucoderma, prurido, pele seca

As seguintes reações adversas ao medicamento foram derivadas da experiência pós-comercialização com TOBREX® por meio de relatos de casos espontâneos e casos da literatura. Visto que estas reações são notificadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança sua frequência, que é, portanto, categorizada

como desconhecida. As reações adversas ao medicamento estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos (MedDRA). Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Classificação por sistema de órgãos	Reações adversas
Distúrbios do sistema imunológico	Reação anafilática
Distúrbios oculares	Alergia ocular, irritação nos olhos, prurido palpebral
Distúrbios na pele e tecidos subcutâneos	Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, rash

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Devido às características desta preparação, nenhum efeito tóxico é previsto com uma superdose oftálmica deste produto, nem em caso de ingestão acidental do conteúdo de um frasco.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0068.1100

Produzido por:

Neolab Soluções Farmacêuticas Estéreis do Brasil Ltda., São Paulo – SP

Registrado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90

São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO – COM RETENÇÃO DA RECEITA



VPS10 CDS v3.0 10.05.2021

Tobrex[®]
(tobramicina)

Novartis Biociências S.A.

Pomada Oftálmica

3 mg/g

Bula Profissional

TOBREX®
tobramicina

APRESENTAÇÃO

TOBREX® 3mg/g - embalagem contendo 1 bisnaga com 3,5 g de pomada oftálmica.

VIA OFTÁLMICA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 MESES DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada g de TOBREX® contém: 3 mg de tobramicina.

Excipientes: petrolato líquido, clorobutanol e petrolato branco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TOBREX® é um antibiótico tópico indicado para o tratamento de infecções externas dos olhos e seus anexos, causadas por bactérias sensíveis à tobramicina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos comparativos entre a solução oftálmica de tobramicina e a solução oftálmica de gentamicina, demonstraram eficácia da tobramicina no tratamento de infecções bacterianas externas ao olho.^{1,2}

Referências bibliográficas:

1. Leibowitz, H. M., Hyndiuk, R. A., Smolin, G. R., Nozik, R. A., Hunter, G. J., Cagle, G. D., & Davis, D. S. (1981). Tobramycin in external eye disease: a double-masked study vs. gentamicin. *Current Eye Research*, 1(5), 259–266.
2. Cagle G, Davis S, Rosenthal A, Smith J. Topical tobramycin and gentamicin sulfate in the treatment of ocular infections: multicenter study. *Curr Eye Res*. 1981-1982;1(9):523-34.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Os estudos *in vitro* têm demonstrado que a tobramicina é ativa contra cepas sensíveis dos seguintes microrganismos: *Staphylococci*, inclusive *S. aureus* e *S. epidermidis* (coagulase positivos e coagulase negativos), incluindo cepas resistentes à penicilina. *Streptococci*, inclusive algumas espécies do grupo A beta-hemolítico, algumas espécies não hemolíticas e algumas cepas de *Streptococcus pneumoniae*. *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, maioria das cepas de *Proteus vulgaris*, *Haemophilus influenzae* e *H. aegyptius*, *Moraxella lacunata*, *Acinetobacter calcoaceticus* e algumas espécies de *Neisseria*. Os estudos de sensibilidade bacteriana demonstram que muitos microrganismos resistentes à gentamicina conservam a sensibilidade à tobramicina.

Grupo Farmacoterapêutico

Grupo farmacoterapêutico: antibiótico. Código ATC: S01AA12.

Mecanismo de ação

A tobramicina é um potente antibiótico aminoglicosídeo bactericida, de amplo espectro e ação rápida. Exerce seu efeito primário nas células bacterianas ao inibir a montagem e síntese de polipeptídeos no ribossomo.

Mecanismo de resistência

A resistência à tobramicina ocorre através de vários mecanismos diferentes, incluindo (1) alterações da subunidade ribossômica dentro da célula bacteriana; (2) interferência com o transporte da tobramicina para a célula e (3) inativação da tobramicina por uma série de enzimas adenilantes, fosforilantes e acetilantes. A informação genética para a produção de enzimas inativadoras pode ser transportada no cromossomo bacteriano ou em plasmídeos. Pode ocorrer resistência cruzada a outros aminoglicosídeos.

Farmacocinética:

Absorção

A tobramicina é pouco absorvida pela córnea e conjuntiva com pico de concentração de 3 microgramas/mL no humor aquoso após 2 horas, seguido por um rápido declínio após a administração tópica de tobramicina a 0,3%. Além disso, a absorção sistêmica da tobramicina em humanos é pequena após a administração oftálmica. No entanto, a tobramicina

oftálmica a 0,3% libera 527 ± 428 microgramas/mL de tobramicina em lágrimas humanas após uma dose única. A concentração na superfície ocular geralmente excede o MIC dos isolados mais resistentes (MICs > 64 microgramas/mL).

Distribuição

O volume de distribuição sistêmico é de 0,26 L/kg no homem. A ligação da tobramicina às proteínas plasmáticas humanas é baixa, inferior a 10%.

Biotransformação

A tobramicina é excretada na urina principalmente como fármaco inalterado.

Eliminação

A tobramicina é excretada rápida e extensivamente na urina por filtração glomerular e principalmente como fármaco inalterado. A depuração sistêmica foi de $1,43 \pm 0,34$ mL/min/kg para pacientes com peso normal após a administração intravenosa e sua depuração sistêmica diminuiu proporcionalmente à função renal. A meia-vida plasmática é de aproximadamente duas horas.

Linearidade/não linearidade

A absorção ocular ou sistêmica com concentrações crescentes de tobramicina após administração oftálmica não foi avaliada. Portanto, a linearidade da exposição com dose oftálmica não pôde ser estabelecida.

Relação Farmacocinética/Farmacodinâmica

Uma relação farmacocinética/farmacodinâmica específica não foi estabelecida para TOBREX®. Estudos *in vitro* e *in vivo* publicados demonstraram que a tobramicina apresenta um efeito pós-antibiótico prolongado, que suprime efetivamente o crescimento bacteriano, apesar das baixas concentrações séricas.

Estudos de administração sistêmica relataram concentrações máximas mais altas com uma vez ao dia em comparação com regimes de dosagem diária múltipla. No entanto, o peso da evidência atual sugere que a dosagem sistêmica uma vez ao dia é tão eficaz quanto a dosagem diária múltipla. A tobramicina exibe uma eliminação antimicrobiana dependente da concentração e maior eficácia com níveis crescentes de antibiótico acima do MIC ou da concentração bactericida mínima (CBM).

Populações especiais

Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)

Os aminoglicosídeos, incluindo tobramicina, têm sido comumente utilizados entre crianças, bebês e recém-nascidos para tratar infecções Gram-negativas graves. TOBREX® (0,3% de tobramicina oftálmica) é aprovado para uso em crianças. A farmacologia clínica da tobramicina em crianças foi descrita após a administração sistêmica.

Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

Não há alteração na farmacocinética da tobramicina em pacientes idosos quando comparados a adultos jovens.

Insuficiência hepática e renal

A farmacocinética da tobramicina com a administração oftálmica de TOBREX® não foi estudada nestas populações de pacientes.

Dados de segurança não clínica

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para os humanos decorrentes da exposição oftálmica à tobramicina com base em estudos de toxicidade oftálmica de dose repetida, estudos de genotoxicidade ou carcinogenicidade. Para obter informações sobre estudos de toxicidade no desenvolvimento, vide “Gravidez, lactação e Fertilidade”. Em estudos de fertilidade, a administração subcutânea de tobramicina não prejudicou a fertilidade em ratos até 100 mg/kg/dia, correspondendo a 56 vezes o MROHD baseado na BSA.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pessoas que tenham hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer excipiente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Sensibilidade à aplicação tópica de aminoglicosídeos pode ocorrer em alguns pacientes. A gravidade das reações de hipersensibilidade pode variar de efeitos locais para reações generalizadas, tais como eritema, prurido, urticária, erupções cutâneas, anafilaxia, reações anafilatóides ou reações bolhosas. Se for desenvolvida hipersensibilidade durante o uso deste medicamento, o tratamento deve ser interrompido.

- Pode ocorrer hipersensibilidade cruzada com outros aminoglicosídeos, e deve-se considerar a possibilidade de que os pacientes que se tornam sensíveis a tobramicina oftálmica podem também ser sensíveis a outros aminoglicosídeos tópicos e/ou sistêmicos.
- As reações adversas graves, incluindo neurotoxicidade, ototoxicidade e nefrotoxicidade, ocorreram em pacientes recebendo terapia sistêmica de aminoglicosídeos. Deve-se ter precaução quando TOBREX® é utilizado concomitantemente com aminoglicosídeos sistêmicos.
- Deve-se ter precaução ao prescrever TOBREX® para pacientes com distúrbios neuromusculares conhecidos ou suspeitos, como miastenia gravis ou doença de Parkinson. Os aminoglicosídeos podem agravar a fraqueza muscular devido ao seu potencial efeito na função neuromuscular.
- Assim como acontece com outros antibióticos, o uso prolongado de TOBREX® pode resultar em proliferação de organismos não susceptíveis, incluindo fungos. Se ocorrer superinfecção, deve-se iniciar terapia adequada.
- O uso de lentes de contato não é recomendado durante o tratamento de uma infecção ocular.

Populações especiais

Insuficiência renal e hepática

A segurança e eficácia de TOBREX® em pacientes com insuficiência renal e hepática não foram estabelecidas.

Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

Não foram observadas diferenças clínicas gerais na segurança ou eficácia entre pacientes idosos e outros adultos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Visão turva temporária ou outros distúrbios visuais podem afetar a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Se a visão turvar após a aplicação, o paciente deve esperar até que a visão normalize antes de dirigir ou operar máquinas.

GRAVIDEZ, LACTAÇÃO E FERTILIDADE

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas para informar um risco associado ao produto. Estudos reprodutivos com tobramicina em ratos e coelhos não mostraram evidências de danos ao feto após administração subcutânea em níveis de dose superiores a 45 vezes a dose ocular máxima recomendada para humanos (MROHD) de 0,288 mg/kg/dia com base na área de superfície corporal (BSA) (vide “dados em animais”).

TOBREX® deve ser utilizado durante a gravidez somente se for claramente necessário.

Dados em humanos

Com base nos dados de um estudo de caso-controle pareado, concluiu-se que o risco de surdez em crianças nascidas de mães que receberam gentamicina, neomicina e outros antibióticos aminoglicosídeos durante a gravidez não pode ser excluído, mas estima-se que a magnitude seja pequena.

A ototoxicidade, que é conhecida por ocorrer após a terapia com tobramicina, não foi relatada como efeito da exposição *in utero*. No entanto, a toxicidade do oitavo nervo craniano no feto é bem conhecida após a exposição a outros aminoglicosídeos e pode ocorrer potencialmente com a tobramicina.

Dados em animais

Em estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos, animais prenhes receberam tobramicina subcutânea durante o período de organogênese em doses de até 100 e 40 mg/kg/dia, respectivamente. Não houve toxicidade embriofetal em nenhuma das espécies até a dose máxima testada correspondente a 56 e 45 vezes a MROHD com base na BSA, respectivamente.

Em um estudo de desenvolvimento peri e pós-natal em ratos, a administração subcutânea de até 100 mg/kg/dia de tobramicina durante o início da gestação até o período de lactação não afetou adversamente o índice de fertilidade, índice de sobrevivência gestacional, tamanho da ninhada, distribuição sexual, descendência pós-parto, índice de sobrevivência ou peso da prole. A proporção da dose mais alta testada para o MROHD é 56 com base na BSA.

Este medicamento pertence à categoria B de risco de gravidez. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

Lactação

É desconhecido se a tobramicina é excretada no leite humano após administração oftálmica. Dados limitados, publicados, em mulheres lactantes indicam que a tobramicina é transferida para o leite humano após a administração intramuscular. Não é provável que a quantidade de tobramicina seja detectável no leite humano ou capaz de produzir efeitos clínicos na criança após o uso oftálmico do medicamento. Entretanto, um risco para a criança amamentada não pode ser excluído.

Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapia, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

Não há dados sobre os efeitos da administração oftálmica de TOBREX® na fertilidade humana. A tobramicina não prejudicou a fertilidade em ratos (vide “Dados de segurança não clínica”).

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhuma interação clinicamente relevante foi descrita com a aplicação oftálmica deste medicamento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar sob refrigeração (2 a 8°C). A validade do produto é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. Após aberto ou se permanecer em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), válido por 31 dias.

TOBREX® é uma pomada de coloração branca a quase branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo o medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Exclusivamente para uso oftálmico. Manter a bisnaga fechada, quando não estiver em uso. Recomenda-se a oclusão nasolacrimal ou o fechamento suave da(s) pálpebra(s) após a administração. Isto pode reduzir a absorção sistêmica de medicamentos administrados por via oftálmica e resultar em uma diminuição das reações adversas sistêmicas. Se mais de um produto oftálmico estiver sendo utilizado, deve ser concedido um intervalo de pelo menos 5 minutos entre o uso dos medicamentos. As pomadas oftálmicas devem ser administradas por último. Para evitar possível contaminação, não tocar a ponta da bisnaga em nenhuma superfície nem no olho, pois isso pode causar lesões oculares.

Posologia

Nos casos leves a moderados, deve-se aplicar aproximadamente um centímetro da pomada no olho afetado 2 a 3 vezes por dia. Em infecções graves, deve-se aplicar um centímetro da pomada no olho a cada 3 ou 4 horas até obter melhora. A partir desse momento a frequência das aplicações deve ser reduzida antes de sua interrupção.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram reportadas em estudos clínicos com TOBREX® e são listadas de acordo com a classificação de sistema de órgãos (MedDRA). Dentro de cada classe, as reações adversas são classificadas por frequência, sendo as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente é baseada na seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), ou muito rara ($< 1/10.000$).

Classificação por sistema de órgãos	Reações adversas
Distúrbio do sistema imunológico	Incomum: hipersensibilidade
Distúrbio do sistema nervoso	Incomum: dor de cabeça
Distúrbios oculares	Comum: desconforto ocular, hiperemia ocular Incomum: ceratite, abrasão da córnea, deficiência visual, visão turva, edema palpebral, eritema palpebral, edema conjuntival, olho seco, aumento do lacrimejamento, dor nos olhos, prurido ocular, secreção ocular
Distúrbios na pele e tecidos subcutâneos	Incomum: urticária, dermatite, madarose, leucoderma, prurido, pele seca

As seguintes reações adversas ao medicamento foram derivadas da experiência pós-comercialização com TOBREX® por meio de relatos de casos espontâneos e casos da literatura. Visto que estas reações são notificadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança sua frequência, que é, portanto, categorizada como desconhecida. As reações adversas ao medicamento estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos (MedDRA). Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade:

Classificação por sistema de órgãos	Reações adversas
Distúrbios do sistema imunológico	Reação anafilática
Distúrbios oculares	Alergia ocular, irritação nos olhos, prurido palpebral
Distúrbios na pele e tecidos subcutâneos	Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, rash

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Devido às características desta preparação, nenhum efeito tóxico é previsto com uma superdose oftálmica deste produto, nem em caso de ingestão acidental do conteúdo de uma bisnaga.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0068.1100

Produzido por:

Siegfried El Masnou S.A., El Masnou (Barcelona), Espanha

Importado e Registrado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90

São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO – COM RETENÇÃO DA RECEITA



VPS10 CDS v3.0 10.05.2021

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/09/2014	0725128/14-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/09/2014	0725128/14-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/09/2014	- Dizeres legais	VP	SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
							- Dizeres legais	VPS	
01/09/2014	0725067/14-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/09/2014	0725067/14-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/09/2014	- Dizeres legais	VP	POM OFT CT BG AL X 3MG/G X 3,5 G
							- Dizeres legais	VPS	
17/08/2015	0728722/15-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/08/2015	0728722/15-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/08/2015	- Todos	VP	SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
							- Todos	VPS	
17/08/2015	0728921/15-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/08/2015	0728921/15-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/08/2015	- Todos	VP	POM OFT CT BG AL X 3MG/G X 3,5 G
							- Todos	VPS	
05/11/2015	0968979/15-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	05/11/2015	0968979/15-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	05/11/2015	- Todos	VP	SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML POM OFT CT BG AL X 3 MG/G X 3,5 G
							- Todos	VPS	
18/03/2016	1375143/16-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	18/03/2016	1375143/16-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	18/03/2016	- Todos	VP	SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML POM OFT CT BG AL X 3 MG/G X 3,5 G
							- Todos	VPS	
29/03/2016	1422372/16-4	10451 - MEDICAMENTO	29/03/2016	1422372/16-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO	29/03/2016	- Todos	VP2	SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML

		NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12			- Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12		- Todos	VPS2	POM OFT CT BG AL X 3 MG/G X 3,5 G
16/10/2017	2115309/17-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/10/2017	2115309/17-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/10/2017	- Dizeres Legais	VP3	SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML POM OFT CT BG AL X 3 MG/G X 3,5 G
							- Dizeres Legais	VPS3	
21/05/2018	0406161/18-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/05/2018	0406161/18-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/05/2018	- Onde, Como e Por Quanto Tempo Posso Guardar Este Medicamento? - Dizeres Legais	VP4	SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
							- Dizeres Legais	VPS4	
							NA	VP3	POM OFT CT BG AL X 3 MG/G X 3,5 G
							NA	VPS3	
13/06/18	0474644/18-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	05/08/2016	2163684/16-2	10147 - MEDICAMENTO NOVO - Alteração de local de fabricação do medicamento de liberação convencional	11/06/2018	- Onde, Como e Por Quanto Tempo Posso Guardar Este Medicamento? - Dizeres Legais	VP4	POM OFT CT BG AL X 3 MG/G X 3,5 G
							- Cuidados de Armazenamento do medicamento -Reações Adversas - Dizeres Legais	VPS4	
							NA	VP4	SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
								VPS4	
17/04/19	0347089/19-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/04/19	0347089190	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/04/19	- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP5	POM OFT CT BG AL X 3 MG/G X 3,5 G
							- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP5	SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
							- Advertências e Precauções - Reações Adversas	VPS5	POM OFT CT BG AL X 3 MG/G X 3,5 G

							- Advertências e Precauções - Reações Adversas	VPS5	SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
14/11/19	NA	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	14/11/19	NA	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	14/11/19	- Logomarca	VP6	POM OFT CT BG AL X 3 MG/G X 3,5 G
							- Dizeres Legais	VP6	SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
							- Logomarca	VP6	SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
							- Dizeres Legais	VP6	POM OFT CT BG AL X 3 MG/G X 3,5 G
							- Logomarca	VPS6	POM OFT CT BG AL X 3 MG/G X 3,5 G
27/10/20	3744091/20- 8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/10/20	3744091/2 0-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/10/20	- Sem alterações	VP6	POM OFT CT BG AL X 3 MG/G X 3,5 G
							- Reações adversas	VPS7	
							- Dizeres Legais	VP7	SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
							- Reações adversas - Dizeres Legais	VPS7	
							- Dizeres Legais	VPS7	SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
16/12/21	7228928/21- 1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/11/21	4550663/2 1-9	RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	17/11/21	- Dizeres Legais	VP7	POM OFT CT BG AL X 3 MG/G X 3,5 G
								VPS8	
							- Sem alterações	VP7	SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
								VPS7	
16/12/22	NA	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/11/22	4945931/2 2-7	RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	17/11/22	- Sem alterações	VP7	POM OFT CT BG AL X 3 MG/G X 3,5 G
								VPS8	
							- Dizeres legais	VP8	SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
								VPS8	

07/05/25	0613328/25-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	07/05/25	NA	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	07/05/25	- Apresentação - Composição - 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? - 6. Como devo usar este medicamento? - 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? - 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? - Dizeres legais	VP8	POM OFT CT BG AL X 3 MG/G X 3,5 G
							- Apresentação - Composição 2. Resultados de eficácia 3 Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas - Dizeres legais	VPS9	
							- Apresentação - Composição 4.O que devo saber antes de usar este medicamento? 6.Como devo usar este medicamento? 7.O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? 8.Quais os males que este medicamento pode me causar? - Dizeres legais	VP8	SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML

							- Apresentação - Composição 2. Resultados de eficácia 3 Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas - Dizeres legais	VPS8	
10/09/2025	NA	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10/09/2025	NA	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	10/09/2025	- 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP9	POM OFT CT BG AL X 3 MG/G X 3,5 G
							5. Advertências e precauções	VPS10	
							- 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP9	SOL OFT CT FR PLAS TRANS GOT X 5 ML
							5. Advertências e precauções	VPS9	