



TOBRAMICINA

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Solução Gotas

3mg/mL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

tobramicina

Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÃO

Solução Gotas

Embalagem contendo 1 frasco com 5mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: OFTÁLMICA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 MESES

COMPOSIÇÃO

Cada mL* da solução gotas contém:

tobramicina.....3mg

veículo q.s.p.....1mL

(ácido bórico, borato de sódio, cloreto de sódio, polissorbato 80, cloreto de benzalcônio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água).

*Cada mL corresponde a 30 gotas.

Cada gota da solução contém 0,1mg de tobramicina.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

A tobramicina solução gotas oftálmica é um antibiótico 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

Farmacocinética

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.

Farmacocinética/Farmacodinâmica

Uma relação farmacocinética/farmacodinâmica específica não foi estabelecida para tobramicina. 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. A tobramicina (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 tobramicina 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 oftálmica 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 anafilactoides 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 tópico e/ou sistêmicos.

- as reações adversas graves, incluindo neurotoxicidade, ototoxicidade e nefrotoxicidade, ocorreram em pacientes recebendo terapia sistêmica da tobramicina. Deve-se ter precaução quando utilizados concomitantemente.

- deve-se ter precaução ao prescrever a tobramicina solução gotas 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 da tobramicina solução gotas 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.

A tobramicina solução gotas 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 por pelo menos 15 minutos antes da reinserção.

Populações especiais

Insuficiência renal e hepática

A segurança e eficácia de tobramicina solução gotas 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”). tobramicina 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 útero. 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 foram realizados estudos para avaliar o efeito da administração oftálmica da tobramicina solução gotas sobre a 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 aplicação oftálmica deste medicamento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade: 24 meses.

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.

A tobramicina solução gotas apresenta-se como uma solução incolor a levemente amarelada.

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 tobramicina solução gotas 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 imune	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 tobramicina solução gotas 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 imune	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 da presente 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.

III – DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.5584.0193

VENDA SOB PRESCRIÇÃO - COM RETENÇÃO DA RECEITA.



Registrado e produzido por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.
VPR 3 - Quadra 2-C - Módulo 01-B - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-015
C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/04/2015	0285405/15-8	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01 /04/2015	0285405/15-8	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2015	Versão Inicial	VP/VPS	Solução Gotas
11/08/2015	0708450/15-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/08/2015	0708450/15-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/08/2015	III DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução Gotas
22/08/2015	0748002/15-4	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/08/2015	0748002/15-4	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/08/2015	I IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Solução Gotas
12/04/2016	1541390/16-0	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2016	1541390/16-0	10452 - GÉNÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/04/2016	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO: 3. QUANDO NÃO DEVO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	VP	Solução Gotas
							I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 4. CONTRAINDICAÇÃO 5. ADVERTENCIA E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VPS	

16/03/2017	0417150/17-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/03/2017	0417150/17-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/03/2017	III DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução Gotas
11/07/2018	0554684/18-2	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/07/2018	0554684/18-2	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/07/2018	III DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução Gotas
15/08/2018	0807012/18-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/08/2018	0807012/18-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/08/2018	8 – QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Solução Gotas
09/07/2019	0599666/19-0	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/07/2019	0599666/19-0	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/07/2019	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Solução Gotas
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	
26/11/2020	4175902/20-8	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/11/2020	4175902/20-8	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/11/2020	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Solução Gotas
21/10/2022	4851078226	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/10/2022	4851078226	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/10/2022	III. DIZERES LEGAIS Atualização logomarca Neoquímica	VP/VPS	Solução gotas
14/08/2025	1074343255	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/08/2025	1074343255	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/08/2025	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	VP	Solução gotas
							2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	

							8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS		
-	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	Alteração de Texto de Bula para harmonização ao novo marco de rotulagem onde foram realizados adequação de texto conforme disposto na RDC nº 768/2022, bem como a inclusão de frases de alerta em atendimento a RDC 770/2022 e IN 200/2022.	VP/VPS	Solução gotas