CRISTÁLIA
Sempre um passo à frente...

Tobracin®

tobramicina

Solução oftálmica estéril

3 mg/mL

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SÁUDE

CRISTÁLIA
Sempre um passo à frente...

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Tobracin®
tobramicina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO
Embalagem contendo 1 frasco plástico gotejador com 5 mL de solução oftálmica estéril.

USO OFTÁLMICO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 MESES DE IDADE

COMPOSIÇÃO
Cada mL da solução oftálmica contém:
tobramicina..... 3 mg
veículo estéril q.s.p..... 1 mL
Excipientes: ácido bórico, sulfato de sódio anidro, cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado, tiloxapol, hidróxido de sódio, ácido sulfúrico, cloreto de benzalcônio, povidona e água purificada.

Cada mL (30 gotas) contém: 3 mg de tobramicina (0,1 mg/gota).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Tobracin® 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
Farmacocinética
Estudos comparativos entre a solução oftálmica de tobramicina e a solução oftálmica de gentamicina, demonstram 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 vc. 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 na 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 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 única dose. 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 ± 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 Tobracin®. Estudos *in vitro e in vitro* 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 utilizados entre crianças, bebês e recém-nascidos para tratar infecções Gram-negativas graves. Tobracin® (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 Tobracin® 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

ADVERTÊNCIAS

- 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 anafilactóides 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 Tobracin® é utilizado concomitantemente com aminoglicosídeos sistêmicos.

- Deve-se ter precaução ao prescrever Tobracin 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 Tobracin 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. Tobracin solução oftálmica contém cloreto de benzalcônio que pode causar irritação ocular e é conhecido por alterar a coloração 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 Tobracin® 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.

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.

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.

FERTILIDADE, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

FERTILIDADE

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

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").
Tobracin® 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 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 seria 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 do tratamento para a mulher.
Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

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 15ºC a 30ºC).

O prazo da validade do produto mantido em sua embalagem original é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

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.

Características físicas e organolépticas
Tobracin® é uma solução límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo 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 a duas gotas no(s) olho(s) afetado(s) 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 Tobracin® e são classificadas 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 (≥ 1/10), comum (≥ 1/100 a < 1/10), incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100), rara (≥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 e hiperemia ocular Incomum: ceratite, abrasão da córnea, deficiência visual, visão turva, eritema palpebral, edema conjuntival, edema palpebral, dor nos olhos, olho seco, secreção ocular, prurido ocular e aumento do lacrimejamento
Distúrbios na pele e tecidos subcutâneos	Incomum: urticária, dermatite, madarose, leucoderma, prurido e pele seca

As seguintes reações adversas ao medicamento foram derivadas da experiência pós-comercialização com Tobracin® por meio relatos de casos espontâneos e casos da literatura. Visto que estas reações são notificadas voluntariamente por 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 sistema 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
Distúrbio 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 da presente preparação, nenhum efeito tóxico é previsto com uma superdose ocular 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: 1.0298.0494

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP Nº 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

Registrado por:
CRISTÁLIA Prod. Quím. Farm. Ltda.
Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP
CNPJ nº 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

Produzido por:
CRISTÁLIA Prod. Quím. Farm. Ltda.
R. Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia - SP
CNPJ 44.734.671/0023-67
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

R_0494_04-2

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**N° Expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**N° Expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP / VPS)**	**Apresentações relacionadas**
01/08/2025	-	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	I - Identificação do medicamento 1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características Farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e Modo de usar 9. Reações Adversas III - Dizeres Legais	VPS	01 bisnaga de 3,5 gramas
22/01/2025	0093936/25-7	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	01 frasco gotejador de 5 mL
19/04/2021	1493728/21-0	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações adversas	VPS	01 bisnaga de 3,5 gramas
24/06/2019	0553947/19-1	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	5. Advertências e precauções 9. Reações adversas 10. Superdose	VPS	01 bisnaga de 3,5 gramas
08/03/2019	0210002/19-9	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	-	-	-	-	I- Identificação do medicamento	VPS	01 frasco gotejador de 5 mL

08/03/2019	0208290/19-0	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	--	--	--	--	4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose	VPS	01 frasco gotejador de 5 mL
05/03/2019	0198745/19-3	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	14/09/2018	0911560/18-9	1995 SIMILAR - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (INCORPORAÇÃO DE EMPRESA)	05/11/2018	III- Dizeres legais	VPS	01 frasco gotejador de 5 mL