

tobramicina + dexametasona

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Suspensão oftálmica

3 mg/ml + 1 mg/ml

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

tobramicina + dexametasona

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Suspensão oftálmica estéril 3 mg/mL + 1 mg/mL: frasco goteador de plástico com 5 mL.

USO OFTÁLMICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada mL (= 32 gotas) da suspensão oftálmica de tobramicina + dexametasona contém:

tobramicina3 mg

dexametasona1 mg

Excipientes: hietelose, cloreto de sódio, sulfato de sódio, cloreto de benzalcônio, tiloxapol, edetato dissódico di-hidratado, água destilada, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tobramicina + dexametasona Suspensão Oftálmica está indicado nas condições inflamatórias oculares sensíveis a esteróide e onde exista infecção ocular bacteriana superficial ou o risco de infecção ocular bacteriana. Os esteróides oculares são indicados nas condições inflamatórias da conjuntiva palpebral e bulbar, córnea e segmento anterior do globo ocular, onde se aceita o risco inerente ao uso de esteróides em certas conjuntivites infecciosas para se obter diminuição do edema e da inflamação. Tobramicina + dexametasona Suspensão Oftálmica é indicado também na uveíte anterior crônica e traumas corneanos causados por queimaduras químicas, térmicas ou por radiação, e em casos de corpos estranhos. O uso de uma droga associada a um componente anti-infeccioso é indicado onde o risco de infecção superficial ocular é alto ou onde se supõe que um número de bactérias potencialmente perigoso estará presente no olho. A droga anti-infecciosa deste produto é ativa contra os seguintes patógenos oculares comuns.

Estafilococos, inclusive *S. aureus* e *S. epidermidis* (coagulase-positivos e coagulase-negativos), inclusive cepas resistentes à penicilina. Estreptococos, inclusive algumas espécies do Grupo A beta-hemolíticos, algumas espécies não hemolíticas e algumas cepas de *Streptococcus pneumoniae*.

Pseudomonas aeruginosa, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* e a maioria das cepas de *Proteus vulgaris*, *Haemophilus influenzae* e *H. aegyptius*, *Moraxella lacunata* e *Acinetobacter calcoaceticus* e algumas espécies de *Neisseria*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo prospectivo randomizado com 284 olhos (142 pacientes) foi realizado para comparar a eficácia da combinação de cloranfenicol / betametasona gel administrada 3 vezes ao dia e a combinação de tobramicina / dexametasona colírio administrado 4 vezes ao dia em pacientes submetidos a cirurgia de catarata.

Os autores observaram eficácia semelhante das duas formulações com relação ao controle da pressão intraocular pós-operatória, redução do edema corneano ou palpebral, redução da hiperemia da conjutiva no pós-operatório.

A sensação subjetiva de dor local e sensação de olho seco foram mínimas e comparáveis nos dois grupos avaliados.

Os autores Comesasca e Bianchi concluíram que ambas medicações apresentaram eficácia, tolerabilidade e aceitabilidade semelhantes em pacientes submetidos a cirurgia de catarata¹.

Em outro estudo duplo cego, randomizado e comparativo realizado por Notivol e Bertin foram avaliados 271 pacientes submetidos a cirurgia de catarata. Estes pacientes foram divididos em 3 grupos que receberam de forma aleatória colírio de Tobramicina/Dexametasona ou Neomicina-Polimixina B e Dexametasona ou Sulfato de Neomicina².

O principal critério de eficácia foi a ocorrência de inflamação intraocular através da contagem de células no humor aquoso e flare. Todos os pacientes foram examinados no pós-operatório, 3, 8, 14 e 21 dias de pós-operatório. Os autores concluíram que não houve diferença significativa na eficácia e tolerabilidade das formulações avaliadas.

Referências Bibliográficas

¹Control of inflammation and prophylaxis of endophthalmitis after cataract surgery: a multicenter study. Department of Ophthalmology, Istituto Clínico Humanitas, Rozzano, Milano, Italy. *Eur J Ophthalmol*. 2007 Sep-Oct;17(5):733-42.

²Control of inflammation and prophylaxis of endophthalmitis after cataract surgery: a multicenter study. PMID: 17932848 [PubMed - indexed for MEDLINE].

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Os corticoides atuam suprimindo a resposta inflamatória a uma variedade de agentes e provavelmente retardam o processo de cicatrização. Como os corticóides podem inibir o mecanismo de defesa orgânica contra infecção, pode ser aconselhável o uso concomitante de um antimicrobiano se esta inibição for considerada clinicamente significativa. A dexametasona é um potente corticoide.

O componente antibiótico da associação (tobramicina) é incluído para agir contra organismos sensíveis. Os estudos in vitro têm demonstrado que a tobramicina é ativa contra cepas sensíveis dos seguintes microrganismos:

- Estafilococos, inclusive *S. aureus* e *S. epidermidis* (coagulase-positivos e coagulase-negativos), inclusive cepas resistentes à penicilina.
- Estreptococos, inclusive algumas espécies do Grupo A beta-hemolíticos, algumas espécies não hemolíticas e algumas cepas de *Streptococcus pneumoniae*.

- *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* e a maioria das cepas de *Proteus vulgaris*, *Haemophilus influenzae* e *H. aegyptius*, *Moraxella lacunata* e *Acinetobacter calcoaceticus* e algumas espécies de *Neisseria*.

Os estudos de sensibilidade bacteriana demonstram que, em alguns casos, os microrganismos resistentes à gentamicina permanecem susceptíveis à tobramicina.

Nenhum dado sobre a extensão da absorção sistêmica de tobramicina + dexametasona suspensão oftálmica está disponível; porém sabe-se que alguma absorção sistêmica pode ocorrer com drogas de aplicação ocular.

Se a dose máxima de tobramicina + dexametasona suspensão oftálmica for administrada nas primeiras 48 horas (duas gotas em cada olho a cada 2 horas) e ocorrer absorção sistêmica completa, o que é muito improvável, a dose diária de dexametasona seria de 2,4 mg. A dose fisiológica de reposição normal é de 0,75 mg por dia. Se tobramicina + dexametasona suspensão oftálmica for administrado após as primeiras 48 horas, duas gotas em cada olho a cada 4 horas, a dose administrada de dexametasona seria de 1,2 mg por dia.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pessoas com hipersensibilidade ao princípio ativo ou qualquer excipiente. Ceratite por herpes simples, vaccínia, varicela e outras infecções virais da córnea e conjuntiva. Infecções oculares por micobactérias. Doenças fúngicas das estruturas oculares ou infecções parasitárias não tratadas.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Alguns pacientes podem apresentar sensibilidade aos aminoglicosídeos quando aplicados topicamente. 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 ocorrer hipersensibilidade durante o uso do medicamento, o tratamento deve ser suspenso.

- Pode ocorrer sensibilidade cruzada a outros aminoglicosídeos, e deve-se considerar a possibilidade do paciente que se tornar sensível à tobramicina tópica, também estar sensível a outros aminoglicosídeos tópicos e/ou sistêmicos.

- Reações adversas graves, incluindo a neurotoxicidade, ototoxicidade e nefrotoxicidade ocorreram em pacientes que receberam tratamento com aminoglicosídeo sistêmico. Aconselha-se precaução quando utilizados concomitantemente.

- Deve-se ter precaução ao prescrever tobramicina + dexametasona suspensão oftálmica 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.

- O uso prolongado de corticosteroides tópicos pode resultar em hipertensão ocular e/ou glaucoma, com dano ao nervo óptico, redução na acuidade visual e defeitos no campo visual, e formação de catarata subcapsular posterior. A pressão intraocular deve ser rotineiramente e frequentemente avaliada em pacientes recebendo tratamento oftálmico prolongado com corticosteroides. Isto é especialmente importante em pacientes pediátricos, uma vez que o risco de hipertensão induzida pelo corticosteroide pode estar aumentado em crianças e ocorrer mais precocemente do que em adultos. Tobramicina + dexametasona suspensão oftálmica não está aprovado para uso pediátrico em pacientes menores de 2 anos de idade.

- O risco de aumento da pressão intraocular induzida por corticosteroide e/ou formação de cataratas é aumentado em pacientes predispostos (por exemplo, diabetes).

- Síndrome de *Cushing* e/ou supressão suprarrenal associada com a absorção sistêmica de dexametasona oftálmica pode ocorrer após terapia intensiva ou de longo prazo contínua em pacientes predispostos, incluindo crianças e doentes tratados com inibidores de CYP3A4 (incluindo ritonavir e cobicistat). Nestes casos, o tratamento não deve ser interrompido abruptamente, e sim progressivamente.

- Os corticosteroides podem reduzir a resistência e ajudar no estabelecimento de infecções bacterianas, virais, fúngicas ou parasitárias e mascarar os sinais clínicos de uma infecção.

- Deve-se suspeitar de infecção fúngica em pacientes com úlcera de córnea persistente. Se ocorrer infecção fúngica, a terapia com corticosteroides deve ser interrompida.

- O uso prolongado de antibióticos, como a tobramicina, pode resultar na proliferação de organismos susceptíveis, inclusive fungos. No caso de superinfecção deve-se instituir a terapia adequada.

- Os corticosteroides oftálmicos podem retardar a cicatrização de feridas da córnea. Os AINES tópicos também são conhecidos por retardar ou atrasar a cura. O uso concomitante de AINES e esteroides tópicos pode aumentar o potencial de problemas de cicatrização (vide INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

- Nas doenças que causam o afinamento da córnea ou da esclera são conhecidos casos de perfuração com o uso de corticosteroides tópicos.

- O uso de lentes de contato não é recomendado durante o tratamento de uma inflamação ou infecção ocular. Tobramicina + dexametasona suspensão 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 de tobramicina + dexametasona suspensão oftálmica e aguardar por pelo menos 15 minutos antes da reinsertão.

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.

FERTILIDADE, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

FERTILIDADE:

Não foram realizados estudos para avaliar o efeito de tobramicina na fertilidade humana ou animal. Os dados clínicos para avaliar o efeito da dexametasona sobre a fertilidade masculina ou feminina são limitados. A dexametasona não apresentou efeitos adversos sobre a fertilidade em uma espécie de rato com gonadotrofina coriônica primária.

GRAVIDEZ:

Não há, ou é limitada a quantidade de dados sobre a utilização ocular tópica de tobramicina ou dexametasona em mulheres grávidas. A tobramicina pode atravessar a placenta para o feto após a administração intravenosa em mulheres grávidas. Não é esperado que a tobramicina cause ototoxicidade através da exposição *in utero*. O uso prolongado ou repetido de corticoide durante a gravidez tem sido associado a um risco aumentado de retardo do crescimento intrauterino. Os recém-nascidos de mães que receberam doses substanciais de corticosteroides durante a gravidez devem ser cuidadosamente observados para sinais de hipoadrenalismo.

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva após a administração sistêmica de dexametasona e tobramicina. Estes efeitos foram observados com exposições consideradas suficientemente em excesso da dose ocular humana máxima a partir do uso materno do produto. A tobramicina não tem demonstrado induzir teratogenicidade em ratos e coelhos. A administração ocular de 0,1% dexametasona resultou em anomalias fetais em coelhos.

O uso de tobramicina + dexametasona suspensão oftálmica não é recomendado durante a gravidez.

Este medicamento pertence à categoria C de risco de gravidez e, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

LACTAÇÃO:

A tobramicina é excretada no leite humano após administração sistêmica. Não existem dados disponíveis sobre a passagem de dexametasona para o leite materno. Desconhece-se se a tobramicina e dexametasona são excretadas no leite humano após administração tópica ocular. Não é provável que a quantidade de tobramicina e dexametasona seriam detectáveis no leite humano ou capazes de produzir efeitos clínicos na criança após a utilização tópica do medicamento.

Não pode ser excluído risco para a criança amamentada. É necessário que haja uma decisão se a amamentação deve ser suspensa ou se a terapia com este medicamento deve ser interrompida, considerando o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- O uso concomitante de esteroides tópicos e AINEs (anti-inflamatórios não esteroidais) tópicos pode aumentar o potencial de problemas de cicatrização da córnea.

- Inibidores de CYP3A4, incluindo ritonavir e cobicistat podem aumentar a exposição sistêmica, resultando em maior risco de supressão adrenal / síndrome de Cushing. A combinação deve ser evitada a menos que o benefício supere o risco aumentado de efeitos colaterais sistêmicos de corticosteroides, caso em que os pacientes devem ser monitorados quanto a efeitos sistêmicos de corticosteroides.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Características físicas e organolépticas

Suspensão homogênea, levemente esbranquiçada e livre de partículas.

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua 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.

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

AGITAR BEM ANTES DE USAR. Instilar 1 ou 2 gotas no saco conjuntival a cada 4 a 6 horas. Durante as 24 a 48 horas iniciais, a dose pode ser aumentada para uma ou duas gotas a cada 2 horas. A frequência deve ser gradativamente diminuída com a melhoria dos sintomas. Deve-se ter o cuidado de não interromper o tratamento prematuramente. Não mais que 20 mL devem ser prescritos inicialmente e a prescrição não deve ser repetida sem que o paciente seja novamente examinado pelo médico. Para evitar possível contaminação do frasco, mantenha a ponta do frasco longe do contato com qualquer superfície.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram reportadas em estudos clínicos com tobramicina + dexametasona Suspensão oftálmica e são classificadas de acordo com a 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 ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classificação por sistema de órgãos	Reações adversas [Termo preferencial MedDRA (v. 15.1)]
Distúrbios oculares	Incomum: aumento da pressão intraocular, dor nos olhos, prurido ocular, desconforto nos olhos, irritação ocular Raro: ceratite, alergia nos olhos, visão turva, olho seco, hiperemia ocular
Distúrbios gastrointestinais	Raro: disgeusia

Reações adversas adicionais identificadas a partir da vigilância pós-comercialização, incluem o seguinte (as frequências não puderam ser estimadas a partir dos dados disponíveis):

Classificação por sistema de órgãos	Reações adversas [Termo preferido MedDRA (v. 15.1)]
Distúrbio do sistema imune	Reações anafiláticas, hipersensibilidade
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura, dor de cabeça
Distúrbios oculares	Edema palpebral, eritema palpebral, midríase, aumento do lacrimejamento
Distúrbios gastrointestinais	Náusea, desconforto abdominal
Doenças de pele e tecidos subcutâneos	Eritema multiforme, rash, inchaço na face, prurido

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Devido às características desta preparação, nenhum efeito tóxico é esperado 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

MS - 1.0573.0644

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 – 20º andar
São Paulo – SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. das Nações Unidas, 22.428 – São Paulo – SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA.



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a 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
14/07/2016	0998487/15-9	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização conforme preconizado pela RDC 47/2009	VP e VPS	3 MG/ML + 1 MG/ML SUS OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5 ML
15/07/2016	2080245/16-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>VP</p> <p>3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?</p> <p>VPS</p> <p>4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE</p>	VP e VPS	3 MG/ML + 1 MG/ML SUS OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5 ML
06/06/2019	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/12/2018	1215533/18-1	1959 – GENÉRICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	04/02/2019	<p>VP</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III – DIZERES LEGAIS</p> <p>VPS</p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS</p>	VP e VPS	3 MG/ML + 1 MG/ML SUS OFT CT FR GOT PLAS OPC X 5 ML