

**TOBRADEX®**

tobramicina e dexametasona

**APRESENTAÇÃO**

3 mg/mL tobramicina / 1 mg/mL dexametasona suspensão oftálmica estéril – embalagem contendo 5 mL.

**VIA TÓPICA OCULAR****USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE****COMPOSIÇÃO**

Cada mL (30 gotas) contém: 3 mg de tobramicina e 1 mg de dexametasona, ou seja, 0,1 mg de tobramicina e 0,03 mg de dexametasona por gota.

Excipientes: hietelose, cloreto de sódio, edetato de sódio di-hidratado, sulfato de sódio, tiloxapol, ácido sulfúrico e/ou hidróxido de sódio, cloreto de benzalcônio e água purificada.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

TOBRADEX® suspensão oftálmica está indicado nas condições inflamatórias oculares sensíveis a esteroide e onde exista infecção ocular bacteriana superficial ou o risco de infecção ocular bacteriana. Os esteroides 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 esteroides em certas conjuntivites infecciosas para se obter diminuição do edema e da inflamação. TOBRADEX® suspensão oftálmica é indicado também na uveíte anterior crônica e traumas corneanos causados por queimaduras químicas, térmicas ou por radiação, e em casos de penetração 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 conjuntiva no pós-operatório.

A sensação subjetiva de dor local e sensação de olho seco foram mínimas e comparáveis nos dois grupos avaliados.<sup>1</sup>

Os autores Camesasca e Bianchi concluíram que ambas as medicações apresentaram eficácia, tolerabilidade e aceitabilidade semelhantes em pacientes submetidos à cirurgia de catarata.<sup>2</sup>

Em outro estudo duplo cego, randomizado e comparativo realizado por Novitol 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 neomicina.

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.<sup>3</sup>

## Referências bibliográficas

1. Wang J et al. Efficacy and safety of tobramycin-dexamethasone eye drops (TobraDex®) in controlling post-surgical ocular inflammation in cataract patients. *Ophthalmology in China* 2015. 24(1);51-55.
2. Camesasca FI et al. Control of Inflammation and Prophylaxis of Endophthalmitis after Cataract Surgery: A Multicenter Study. *European Journal of Ophthalmology* 2007. 17(5); 733-742.
3. Novitol R et al. Comparison of Topical Tobramycin-Dexamethasone with Dexamethasone-Neomycin-Polymyxin and Neomycin-Polymyxin Gramicidin for Control of Inflammation After Cataract Surgery: Results of a Multicenter, Prospective, Three-Arm, Randomized, Double-Masked, Controlled, Parallel-Group Study. *Clinical Therapeutics* 2004. 26(8);1274-1285.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Grupo farmacoterapêutico:** agentes anti-inflamatórios e anti-infecciosos em combinação; corticosteroides e anti-infecciosos em combinação. **Código ATC:** S01CA01.

Os corticoides atuam suprimindo a resposta inflamatória a uma variedade de agentes e provavelmente retardam o processo de cicatrização. Como os corticoides 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 TOBRADEX® suspensão oftálmica está disponível; porém sabe-se que alguma absorção sistêmica pode ocorrer com drogas de aplicação ocular.

Se a dose máxima de TOBRADEX® 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 TOBRADEX® 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.

#### Mecanismo de ação

Aspectos do processo inflamatório como edema, deposição de fibrina, dilatação capilar, migração de leucócitos, proliferação capilar, deposição de colágeno, formação de cicatriz e proliferação fibroblástica são suprimidos. Os corticosteroides tópicos são eficazes em condições inflamatórias agudas da conjuntiva, esclera, córnea, pálpebras, íris e segmento anterior do globo, bem como em condições alérgicas oculares.

A dexametasona é um dos corticosteroides mais potentes; é 5 a 14 vezes mais potente que a prednisolona e 25 a 75 vezes mais potente que a cortisona e a hidrocortisona. O mecanismo exato de ação anti-inflamatória da dexametasona é desconhecido. Inibe múltiplas citocinas inflamatórias e produz múltiplos efeitos glicocorticoides e mineralocorticoides.

A dexametasona é um corticoide potente. Os corticoides suprimem a resposta inflamatória a uma variedade de agentes e podem retardar o processo de cicatrização. Como os corticoides podem inibir o mecanismo de defesa do organismo contra infecções, pode-se usar um antimicrobiano concomitantemente quando essa inibição for considerada clinicamente significativa. A tobramicina é um medicamento antibacteriano. Ela inibe o crescimento de bactérias ao inibir a síntese de proteínas.

#### Mecanismo de resistência

A resistência à tobramicina ocorre através de diferentes mecanismos, incluindo (1) alterações da subunidade ribossomal dentro da célula bacteriana; (2) interferência com o transporte da tobramicina para a célula e (3) inativação da tobramicina por uma série de enzimas adenililantes, 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.

#### Propriedades farmacocinéticas

##### Absorção

A tobramicina é pouco absorvida pela córnea e conjuntiva quando administrada por via ocular tópica. Um pico de concentração de 3 microgramas/mL no humor aquoso após 2 horas foi atingido, seguido por um rápido declínio após a administração tópica de tobramicina a 0,3%. No entanto, TOBRADEX® libera 542 ± 425 microgramas/mL de tobramicina em lágrimas humanas 2 minutos após a dosagem ocular, uma concentração que geralmente excede à MIC dos isolados mais resistentes (MICs > 64 microgramas/mL).

As concentrações máximas de dexametasona no humor aquoso após a administração de TOBRADEX<sup>®</sup> foram atingidas aproximadamente às 2 horas com um valor médio de 32 ng/mL.

A absorção sistêmica da tobramicina após a administração de TOBRADEX<sup>®</sup> foi fraca com as concentrações plasmáticas geralmente abaixo do limite de quantificação.

As concentrações plasmáticas de dexametasona foram observadas, mas eram muito baixas com todos os valores inferiores a 1 ng/mL após a administração de TOBRADEX<sup>®</sup>.

### **Distribuição**

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

Para a dexametasona, o volume de distribuição no estado de equilíbrio foi de 0,58 L/kg após administração intravenosa. A ligação da dexametasona às proteínas plasmáticas é de 77%.

### **Biotransformação**

A tobramicina não é metabolizada enquanto a dexametasona é metabolizada principalmente em 6beta-hidroxidexametasona junto com o metabólito menor, 6-beta-hidroxi-20-diidrodexametasona.

A biodisponibilidade da dexametasona oral variou de 70 a 80% em indivíduos e pacientes saudáveis.

### **Eliminação**

A tobramicina é excretada rápida e extensivamente na urina por filtração glomerular e principalmente como fármaco inalterado. A depuração sistêmica da tobramicina 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 da tobramicina é de aproximadamente 2 horas.

Com a dexametasona após administração intravenosa, a depuração sistêmica foi de 0,125 L/h/kg com 2,6% da dose recuperada como fármaco original inalterado, enquanto 70% da dose foi recuperada como metabólitos. A meia-vida foi reportada como de 3 a 4 horas, mas foi um pouco mais longa nos homens. Esta diferença observada não foi atribuída a alterações na depuração sistêmica da dexametasona, mas a diferenças no volume de distribuição e peso corporal.

### **Linearidade/não linearidade**

A exposição ocular ou sistêmica com concentrações crescentes de tobramicina após a administração ocular tópica de tobramicina não foi testada. Portanto, a linearidade da exposição com a dose ocular tópica não pôde ser estabelecida. A  $C_{máx}$  média da dexametasona em uma concentração de dose ocular tópica de 0,033% com tobramicina a 0,3% apareceu mais baixa do que com TOBRADEX<sup>®</sup> suspensão oftálmica com um valor de aproximadamente 25 ng/mL, mas essa redução não foi proporcional à dose.

### **Relação farmacocinética/farmacodinâmica**

Não foi estabelecida uma relação farmacocinética/farmacodinâmica específica para TOBRADEX<sup>®</sup>. A dexametasona demonstrou farmacocinética independente da dose em estudos publicados com animais.

Estudos publicados *in vitro* e *in vivo* demonstraram que a tobramicina apresenta um efeito pós-antibiótico prolongado, que efetivamente suprime o crescimento bacteriano apesar das baixas concentrações séricas. Estudos de administração sistêmica de tobramicina relataram concentrações máximas mais altas com dose de uma vez ao dia em comparação com vários regimes de dosagem diários. 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 demonstra uma morte antimicrobiana dependente da concentração e maior eficácia com níveis crescentes de antibiótico acima da MIC ou concentração bactericida mínima (MBC).

### **Pacientes pediátricos**

Aminoglicosídeos, incluindo tobramicina ocular tópica, têm sido comumente utilizados entre crianças, bebês e recém-nascidos para tratar infecções Gram-negativas graves. A farmacologia clínica da tobramicina em crianças foi descrita após a administração sistêmica. A farmacocinética da dexametasona em pediatria parece não diferir da dos adultos após a administração intravenosa.

**Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)**

Não há alteração na farmacocinética da tobramicina em pacientes mais velhos em comparação com adultos mais jovens. Não foi observada correlação entre a idade e as concentrações plasmáticas da dexametasona após a administração oral de dexametasona.

**Insuficiência renal**

A farmacocinética da tobramicina ou dexametasona com a administração de TOBRADEX® não foi estudada nesta população de pacientes.

**Insuficiência hepática**

A farmacocinética da tobramicina ou dexametasona com a administração de TOBRADEX® não foi estudada nesta população de pacientes.

**Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para os humanos da exposição ocular tópica à tobramicina ou dexametasona com base em estudos de toxicidade ocular tópica e genotoxicidade de dose repetida. Não existem estudos de carcinogenicidade disponíveis com a dexametasona. Em um estudo de inalação de 2 anos em ratos com tobramicina, nenhum efeito carcinogênico foi observado até a dose mais alta de 25,7 mg/kg/dia, correspondendo a 14 vezes a DOMRH com base na ASC. Para obter informações sobre estudos de toxicidade no desenvolvimento (ver seção 5. Advertências e Precauções - Fertilidade, Gravidez e Lactação).

Em estudos padrão de fertilidade, a administração subcutânea de tobramicina até 100 mg/kg/dia não prejudicou a fertilidade em ratos, correspondendo a 56 vezes a DOMRH, com base na ASC. Nenhum estudo padrão de fertilidade foi realizado com dexametasona. Em um estudo não padrão, a dexametasona aumentou a fertilidade em um modelo de rato imaturo preparado com gonadotrofina.

**4. CONTRAINDICAÇÕES**

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

**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 o TOBRADEX® 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 oftálmicos 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 ocular induzida pelo corticosteroide pode estar aumentado em crianças e ocorrer mais precocemente do que em adultos.
- A segurança e eficácia de TOBRADEX® em pacientes com menos de 2 anos de idade não foram estabelecidas e não existem dados disponíveis.
- 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 pacientes tratados com inibidores de CYP3A4 (incluindo ritonavir e cobicistate) (vide “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”). 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 tópicos 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.
- TOBRADEX<sup>®</sup> 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 TOBRADEX<sup>®</sup> 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 há dados sobre os efeitos de TOBRADEX<sup>®</sup> suspensão oftálmica sobre a fertilidade humana ou animal. Os dados clínicos para avaliar o efeito da dexametasona sobre a fertilidade masculina ou feminina são limitados. Não há estudos padrão de fertilidade animal disponíveis com dexametasona. A tobramicina não prejudicou a fertilidade em ratos (Ver Seção Características Farmacológicas - Dados De Segurança Pré-Clínica).

### **Gravidez**

Não existem estudos adequados e bem controlados de TOBRADEX<sup>®</sup> suspensão oftálmica em mulheres grávidas para informar um risco associado ao produto. O uso prolongado ou repetido de corticoides durante a gravidez tem sido associado a um risco aumentado de retardo do crescimento intra uterino. Os recém-nascidos de mães que receberam doses substanciais de corticosteroides durante a gravidez devem ser cuidadosamente observados para sinais de hipoadrenalismo.

Toxicidade embriofetal e teratogenicidade foram observadas em estudos em animais com dexametasona, tanto após administração sistêmica quanto ocular em níveis de dose terapeuticamente relevantes (ver Dados em animais).

Estudos reprodutivos com tobramicina em ratos e coelhos não mostraram evidências de danos ao feto após administração subcutânea em níveis de dose maiores que 45 vezes a dose ocular máxima recomendada para humanos (DOMRH) de 0,288 mg / kg / dia com base na área de superfície corporal (ASC) (ver Dados de animais).

TOBRADEX<sup>®</sup> deve ser usada durante a gravidez apenas se o benefício potencial superar o risco potencial para o feto.

**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.**

## **Dados**

### **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 a magnitude é estimada como pequena. A ototoxicidade, que se sabe ocorrer após a terapia com tobramicina, não foi relatada como um 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**

### **Dexametasona**



Em estudos de desenvolvimento embrionário, a dexametasona foi teratogênica em camundongos e coelhos após aplicação ocular tópica. Em camundongos, ratos e coelhos, uma série de malformações fetais, retardo do crescimento fetal e taxas de mortalidade aumentadas foram observadas em doses tóxicas maternas após administração sistêmica (oral, subcutânea e intramuscular) durante o período de organogênese. O nível geral de efeitos não observados (NOAEL) para toxicidade do desenvolvimento foi derivado de um estudo oral em ratos e foi baseado na embriotoxicidade (0,01 mg/kg/dia). Isso corresponde a menos de 1 vez que o DOMRH baseado em ASC.

### **Tobramicina**

Em estudos de desenvolvimento embrionário em ratos e coelhos, estes animais em gestação receberam tobramicina subcutânea durante o período de organogênese em doses de até 100 e 40 mg / kg / dia, respectivamente. Não houve toxicidade embrionária em nenhuma das espécies até a dose máxima testada correspondente a 56 e 45 vezes o DOMRH com base na ASC, 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 durante o período de lactação não afetou adversamente o índice de fertilidade, índice de sobrevivência da gestação, tamanho da ninhada, distribuição do sexo, sobrevivência da progênie pós-parto índice ou peso da prole. A proporção da dose mais alta testada para o DOMRH é de 56 com base na ASC.

### **Lactação**

É desconhecido se a tobramicina e a dexametasona são transferidas para o leite humano após administração tópica ocular.

Dados publicados limitados em mulheres lactantes indicam que a tobramicina é transferida para o leite humano após administração intramuscular.

Não é provável que a quantidade de tobramicina e dexametasona seja detectável no leite humano ou seja capaz de produzir efeitos clínicos em bebês após o uso tópico ocular do produto.

No entanto, 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 cobicistate, podem aumentar a exposição sistêmica, resultando em maior risco de supressão adrenal/ síndrome de Cushing (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). 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**

Conservar TOBRADEX® em temperatura ambiente (entre 15 a 30°C). Manter o frasco na posição vertical durante seu uso e armazenamento.

O medicamento deve ser imediatamente devolvido à caixa após a administração. **A validade do produto é de 24 meses. Após aberto, válido por 28 dias.**

**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.**

TOBRADEX® é uma suspensão de aparência branca a quase branca.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

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

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**EXCLUSIVAMENTE PARA USO OCULAR.**

**AGITAR BEM ANTES DE USAR.**

Para evitar a contaminação, a ponta do conta-gotas não deve tocar em nenhuma superfície. Recomenda-se fechar suavemente a pálpebra e a oclusão nasolacrimal após a administração. Isto pode reduzir a absorção sistêmica de medicamentos administrados por via ocular e resultar em uma diminuição das reações adversas sistêmicas. Se mais de um medicamento ocular tópico estiver sendo utilizado, deve ser administrado com pelo menos 5 minutos de intervalo. As pomadas para os olhos devem ser administradas por último.

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.

### Populações Especiais

#### Insuficiência hepática e renal

TOBRADEX® não foi estudado nestas populações de pacientes. No entanto, devido à baixa absorção sistêmica da tobramicina e da dexametasona após a administração tópica deste produto, não é necessário ajuste da dose.

#### Pacientes pediátricos

TOBRADEX® pode ser utilizado em crianças com 2 anos ou mais na mesma dose que em adultos.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas de ensaios clínicos são listadas por classe de sistema de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa a medicamentos é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): 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  $< 1/1.000$ ), e 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
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

As seguintes reações adversas ao medicamento foram derivadas da pós-comercialização. Experiência com TOBRADEX® suspensão oftálmica por meio de relatos de casos espontâneos e casos da literatura. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança sua frequência, que é, portanto, categorizada como desconhecida. As reações adversas a medicamentos são listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos no 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 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
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	Eritema multiforme, inchaço na face, rash, prurido

**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 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.**

### DIZERES LEGAIS

MS - 1.0068.1098

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer - CRF SP N° 18.150

### Fabricado por:

Novartis Biociências S.A., 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 MÉDICA – SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 03/09/2021.**



CDS 10.05.21

NA

VPS10