TOBRAMINA®
(sulfato de tobramicina)

Solução injetável
50 mg/mL

TOBRAMINA®
sulfato de tobramicina

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TOBRAMINA®
Nome genérico: sulfato de tobramicina

APRESENTAÇÕES
TOBRAMINA® 50 mg/mL: solução injetável.
Embalagem com 10 ampolas de 1,5 mL cada.

VIA INTRAVENOSA OU INTRAMUSCULAR
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
TOBRAMINA® 50 mg/mL: cada mL da solução injetável contém 152,45 mg de sulfato de tobramicina equivalente a 50 mg de tobramicina.
Excipientes: bissulfito de sódio, edetato dissódico, fenol e água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TOBRAMINA® está indicada no tratamento de infecções bacterianas graves causadas por cepas suscetíveis dos microrganismos descritos no item "**Microbiologia"** e mencionados abaixo:
1. Septicemia em pacientes pediátricos e adultos causada por: *Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli* e *Klebsiella* spp.
2. Infecções do trato respiratório inferior causadas por: *Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Escherichia coli,* e *Staphylococcus aureus* (cepas produtoras e não produtoras de penicilinase).
3. Meningites causadas por: microrganismos suscetíveis.
4. Infecções intra-abdominais, incluindo peritonite causadas por: *Escherichia coli, Klebsiella* spp. e *Enterobacter* spp.
5. Infecções ósseas, da pele e de estruturas da pele causadas por: *Pseudomonas aeruginosa, Proteus* spp., *Escherichia coli, Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. e *Staphylococcus aureus.*
6. Infecções urinárias recorrentes e complicadas causadas por: *Pseudomonas aeruginosa, Proteus* spp. (indol positivo e indol negativo), *Escherichia coli, Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Staphylococcus aureus* e *Citrobacter* spp.
Os aminoglicosídeos, incluindo a tobramicina, não estão indicados em episódios iniciais não complicados de infecções do trato urinário, a menos que o microrganismo causal não seja suscetível a outros antibacterianos com menor potencial de toxicidade.

A tobramicina deve ser considerada em infecções estafilocócicas graves quando a penicilina ou outros medicamentos potencialmente menos tóxicos estão contraindicados, ou quando os testes de suscetibilidade bacteriana ou o julgamento clínico indicarem seu uso.
Culturas bacterianas devem ser realizadas antes e durante o tratamento. Se os testes de suscetibilidade demonstrarem que os microrganismos causais são resistentes à tobramicina, outro tratamento deve ser instituído.
Nos pacientes em que houver suspeita de infecção grave com risco de morte causada por Gram-negativo, incluindo aqueles em que o tratamento conjunto com penicilina ou cefalosporina e um aminoglicosídeo estiver indicado, o tratamento com tobramicina pode ser iniciado antes que os resultados dos testes de suscetibilidade estejam disponíveis. A decisão de continuar o tratamento com a tobramicina deve ser baseada nos resultados dos testes de suscetibilidade, gravidade da infecção e nas advertências e precauções para o uso do produto (ver item "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"**).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos clínicos[1] a tobramicina demonstrou boa ação contra infecções envolvendo microrganismos descritos no item "**1. INDICAÇÕES"**:

Trato respiratório inferior
Em estudos clínicos, dos 110 pacientes inclusos nesta categoria, 95 (85%) responderam ao tratamento com tobramicina.

Pele, ossos e tecidos moles, incluindo queimaduras
Em estudos clínicos, dos 95 pacientes inclusos nesta categoria, 82 (86%) responderam ao tratamento com tobramicina.

Infecções urinárias recorrentes e complicadas
Em estudos clínicos, dos 348 pacientes diagnosticados com pielonefrite, cistite e infecção urinária inespecífica, 333 (96%) responderam ao tratamento com tobramicina. Dos pacientes que responderem ao tratamento, 265 não tiveram recorrência após eliminação do patógeno. Os outros 65 pacientes, que responderam ao tratamento, apresentaram recorrência da infecção pelo mesmo patógeno (32 pacientes) ou por patógenos diferentes (36 pacientes).
A tobramicina também apresentou ação no combate à bacteriúria. Em estudo com 34 pacientes que responderam ao tratamento com tobramicina, 26 não apresentaram recorrência, 7 apresentaram recorrência do mesmo patógeno e 1 apresentou recorrência de patógeno diferente.

Infecção gastrintestinal, incluindo peritonite
Em estudos clínicos, dos 35 pacientes inclusos nesta categoria, 29 (83%) responderam ao tratamento com tobramicina.

Infecções do Sistema Nervoso Central, incluindo meningite
Em estudos clínicos, 9 pacientes (8 deles crianças com pelo menos 1 doença grave de base, como hidrocefalia e mielomeningocele) diagnosticados com infecção no sistema nervoso central foram tratados com tobramicina por no mínimo 10 dias seguidos e 7 (78%) pacientes responderam satisfatoriamente.

Septicemia
Em estudos clínicos, dos 55 pacientes (46 recém-nascidos ou lactentes e 8 pacientes mais velhos) diagnosticados com septicemia, 50 (93%) responderam ao tratamento com tobramicina.

Referência Bibliográfica
1) Clinical and Laboratorial studies of Nebcin® - tobramycin sulfate.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: o sulfato de tobramicina é um antibacteriano do grupo dos aminoglicosídeos, derivado do actinomiceto *Streptomyces tenebrarius*, solúvel em água, e apresenta-se como uma solução aquosa estéril, límpida e incolor, para administração parenteral. A fórmula química do sulfato de tobramicina é $(C_{18}H_{37}N_5O_9)_2 \cdot 5\ H_2SO_4$. O peso molecular é 1425,45.

Farmacocinética
Absorção: a tobramicina é pouco absorvida pelo trato gastrintestinal. Após administração intramuscular, no entanto, é rapidamente absorvida. As concentrações séricas de pico ocorrem entre 30 e 90 minutos após administração intramuscular. Após uma dose intramuscular de 1 mg/kg de peso corpóreo, as concentrações séricas máximas alcançam cerca de 4 mcg/mL, e níveis mensuráveis persistem por até 8 horas. Os níveis séricos terapêuticos geralmente variam de 4 a 6 mcg/mL.
Quando a tobramicina é administrada por infusão intravenosa, durante um período de 1 hora, as concentrações séricas são similares às obtidas com a administração intramuscular.
Distribuição: em pacientes com a função renal normal, com exceção de neonatos, a tobramicina administrada a cada 8 horas não acumula no soro. Entretanto, nos pacientes com função renal reduzida e em neonatos, a concentração sérica é normalmente mais alta e pode ser detectada por períodos de tempo mais longos que em adultos normais. Portanto, a posologia para tais pacientes deve ser ajustada. (ver item "**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR"**).
A tobramicina pode ser detectada nos tecidos e nos fluidos corpóreos após administração parenteral. Concentrações na bile e nas fezes geralmente são baixas, sugerindo uma excreção biliar mínima. A tobramicina apareceu em baixas concentrações no líquido cefalorraquidiano, após administração parenteral, e as concentrações são dependentes da dose, taxa de penetração e grau de inflamação meníngea. Também foi encontrada no escarro, líquido peritoneal, líquido sinovial e fluidos de abscessos. A tobramicina cruza a membrana placentária. As concentrações no córtex renal são muitas vezes superiores aos níveis séricos usuais.
Eliminação: após administração parenteral, ocorre pouca ou nenhuma transformação metabólica, e a tobramicina é eliminada quase que exclusivamente por filtração glomerular. O *clearance* renal é similar ao da creatinina endógena. Estudos de ultrafiltração demonstram que praticamente não ocorre ligação às proteínas séricas. Em pacientes com função renal normal, até 84% da dose são recuperáveis na urina em 8 horas e até 93% em 24 horas.
Concentrações urinárias de pico variando de 75 a 100 mcg/mL foram observadas após a administração intramuscular de uma dose única de 1 mg/kg. Após diversos dias de tratamento, a quantidade de tobramicina excretada na urina se aproxima da dose diária administrada. Quando a função renal está prejudicada, a excreção da tobramicina é mais lenta, podendo ocorrer níveis sanguíneos tóxicos.
A meia-vida sérica, em indivíduos normais, é de 2 horas. Existe uma relação inversa entre a meia-vida sérica e o *clearance* de creatinina, e o esquema posológico deve ser ajustado de acordo com o grau de diminuição da função renal (ver item "**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR"**).
Em pacientes submetidos à diálise, 25% a 70% da dose administrada podem ser removidos dependendo da duração e do tipo de diálise.
A probenecida não afeta o transporte tubular renal da tobramicina.

Farmacodinâmica
A tobramicina age na inibição da síntese de proteínas nas células bacterianas por ligação irreversível às subunidades 30S dos ribossomos. Testes *in vitro* demonstraram que a tobramicina é bactericida.

Microbiologia
A tobramicina demonstrou ser ativa contra a maior parte das cepas dos seguintes microrganismos, tanto *in vitro* como em infecções clínicas, como descrito no item "**1. INDICAÇÕES"**.

Aeróbicos Gram-positivos:
Staphylococcus aureus

Aeróbicos Gram-negativos:
Citrobacter spp.
Enterobacter spp.
Escherichia coli
Klebsiella spp.
Morganella morganii
Pseudomonas aeruginosa
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Providencia spp.
Serratia spp.

Os aminoglicosídeos têm baixo grau de atividade contra a maioria dos microrganismos Gram-positivos, incluindo *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* e enterococos.
Embora a maioria das cepas de enterococos demonstre resistência *in vitro*, algumas cepas deste grupo são suscetíveis. Estudos *in vitro* demonstraram que um aminoglicosídeo combinado com um antibiótico que interfere na síntese da parede celular, afeta sinergicamente algumas cepas de enterococos. A penicilina G e a tobramicina, associadas, apresentam um efeito bactericida sinérgico *in vitro* contra algumas cepas de *Enterococcus faecalis*. Entretanto, essa combinação não é sinérgica contra outros microrganismos com relação próxima, como o *Enterococcus faecium*. Não basta apenas classificar o enterococo por espécie para predizer a suscetibilidade. É necessário realizar testes de suscetibilidade e testes de sinergismo antibiótico.

Resistência cruzada entre aminoglicosídeos pode ocorrer.

Testes de Suscetibilidade

Técnicas de Difusão:
Métodos quantitativos baseados na medição dos diâmetros dos halos proporcionam uma estimativa de suscetibilidade ao antibacteriano. O método recomendado pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) para testar a suscetibilidade dos microrganismos à tobramicina emprega discos com 10 mcg de tobramicina. Os resultados dos testes de suscetibilidade devem ser interpretados de acordo com os seguintes critérios:

Diâmetro do Halo (mm)	Interpretação
≥ 15	(S) Suscetível
13 – 14	(I) Intermediário
≤ 12	(R) Resistente

Um resultado "suscetível" indica que o patógeno provavelmente será inibido pelos níveis sanguíneos normalmente alcançados. Um resultado "intermediário" sugere que o microrganismo deve ser suscetível se for usada alta dose ou se a infecção estiver confinada nos tecidos e líquidos onde altos níveis do antibacteriano são atingidos. Um resultado "resistente" indica que as concentrações alcançadas não serão suficientes para inibir o microrganismo e outra terapia deve ser selecionada.

Cepas-Controle: procedimentos padronizados pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) requerem o uso de cepas-controle de microrganismos (cepas ATCC). Os discos de 10 mcg de tobramicina devem produzir o seguinte halo de inibição:

Microrganismo	Diâmetro do Halo (mm)
Escherichia coli ATCC 25922	18 – 26
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	19 – 25
Staphylococcus aureus ATCC 25923	19 – 29

Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests - 10th ed. Approved Standards CLSI Document M2–A10, Vol. 29, Nº 1, CLSI, Wayne, PA, 2009.
Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing - 21st ed. Informational Supplement M100-S21, Vol. 31, Nº 1, CLSI, Wayne, PA, 2011.

Técnicas de Diluição:
Usar o método de diluição padronizado pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), em caldo, ágar ou equivalente. Os valores de concentração inibitória mínima (CIM) para tobramicina obtidos devem ser interpretados de acordo com os seguintes critérios:

CIM (mcg/mL)	Interpretação
≤ 4	(S) Suscetível
8	(I) Intermediário
≥ 16	(R) Resistente

Um resultado "suscetível" indica que o patógeno provavelmente será inibido pelos níveis sanguíneos normalmente alcançados. Um resultado "intermediário" sugere que o microrganismo deve ser suscetível se for usada alta dose ou se a infecção estiver confinada nos tecidos e líquidos onde altos níveis do antibacteriano são atingidos. Um resultado "resistente" indica que as concentrações alcançadas não serão suficientes para inibir o microrganismo e outra terapia deve ser selecionada.

Cepas-Controle: os procedimentos de diluição também requerem o uso de cepas-controle de microrganismos (cepas ATCC). A tobramicina padrão deve dar os seguintes valores de CIM com o método de diluição padronizado pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI):

Microrganismos	Variação de CIMs (mcg/mL)
Enterococcus faecalis ATCC 29212	8 – 32

Escherichia coli ATCC 25922	0,25 – 1
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	0,25 – 1
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0,12 – 1

Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically - 8th ed. Approved Standards CLSI Document M7-A3, Vol. 29, Nº 2, CLSI, Wayne, PA, 2009.
Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing - 21st ed. Informational Supplement M100-S21, Vol. 31, Nº 1, CLSI, Wayne, PA, 2011.

4. CONTRAINDICAÇÕES

TOBRAMINA® é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade a qualquer aminoglicosídeo, principalmente à tobramicina. História de hipersensibilidade ou reação tóxica grave aos aminoglicosídeos, pode também contraindicar o uso de qualquer outro aminoglicosídeo devido à conhecida hipersensibilidade cruzada a medicamentos desta classe.

Uso na Gravidez: categoria de risco D.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Os aminoglicosídeos podem causar dano fetal quando administrados a mulheres grávidas. Se a tobramicina for usada durante a gravidez, ou se a paciente engravidar enquanto estiver sob tratamento com a tobramicina, deve-se notificar a mãe sobre o potencial dano para o feto.
Os antibacterianos aminoglicosídeos cruzam a placenta e há diversos relatos de surdez congênita bilateral total e irreversível em crianças cujas mães receberam estreptomicina durante a gravidez. Não foram relatados efeitos colaterais graves para a mãe, para o feto ou para o recém-nascido, no tratamento de mulheres grávidas com outro aminoglicosídeo.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Este medicamento contém bissulfito de sódio, um sulfito que pode causar reações alérgicas, inclusive sintomas anafiláticos e episódios asmáticos menos severos ou com risco de morte em pessoas susceptíveis. A prevalência da sensibilidade aos sulfitos na população em geral é desconhecida e provavelmente baixa. A sensibilidade aos sulfitos ocorre mais frequentemente em pacientes asmáticos do que em não asmáticos.

Reações de hipersensibilidade: raramente foram relatadas reações alérgicas graves incluindo anafilaxia e reações dermatológicas incluindo dermatite esfoliativa, necrólise epidérmica tóxica e Síndrome de Stevens-Johnson. Apesar de raras, algumas fatalidades foram reportadas. Se uma reação alérgica ocorrer, a droga deve ser descontinuada e uma terapia adequada deve ser instituída.

Ototoxicidade: a tobramicina, assim como os aminoglicosídeos em geral, possui potencial inerente para causar ototoxicidade. Pacientes tratados com esses medicamentos devem ficar sob observação clínica rigorosa.
O risco de ototoxicidade (coclear ou vestibular) induzida por aminoglicosídeos aumenta com o grau de exposição a altos picos de concentração sérica ou concentrações séricas elevadas constantes. Pacientes que desenvolvem dano coclear podem não apresentar sintomas, durante o tratamento, que os alertem sobre a toxicidade ao oitavo par craniano. A surdez bilateral, irreversível, parcial ou total, pode continuar a se desenvolver mesmo após a medicação ter sido interrompida. Quando possível, recomenda-se a realização de audiometrias seriadas, particularmente em pacientes de alto risco.

Nefrotoxicidade: a nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeos é geralmente reversível. Em casos raros, a nefrotoxicidade se manifestou alguns dias após o término do tratamento.
Podem ocorrer danos em pacientes apresentando dano renal pré-existente e em pacientes com função renal normal para os quais os aminoglicosídeos são administrados por períodos mais longos ou em doses mais altas do que as recomendadas. Também há maior chance de nefrotoxicidade quando se associa um aminoglicosídeo a outra droga nefrotóxica (ver item "**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS"**).
A função renal deve ser monitorada em pacientes com diminuição da função renal suspeita ou conhecida e em pacientes com função renal inicialmente normal que desenvolveram sinais de disfunção renal durante o tratamento.
A urina deve ser examinada para detectar diminuição da densidade específica e aumento da excreção de proteínas, células e cilindros. Devem ser avaliados periodicamente a uremia, a creatinina sérica e o *clearance* de creatinina.
Evidências de prejuízos renais, vestibulares ou das funções auditivas requerem a interrupção do tratamento com o medicamento ou ajuste na posologia.

Neurotoxicidade: a neurotoxicidade pode ser manifestada tanto por ototoxicidade auditiva como vestibular. As alterações auditivas são irreversíveis, geralmente bilaterais, podendo ser parciais ou totais. Podem ocorrer danos no oitavo par craniano (nervo vestibulococlear) principalmente em pacientes apresentando dano renal pré-existente e em pacientes com função renal normal para os quais os aminoglicosídeos são administrados por períodos mais longos ou em doses mais altas do que as recomendadas.
Outras manifestações de neurotoxicidade podem incluir: entorpecimento, sensação de picadas na pele, contrações musculares e convulsões.

Desidratação e hipovolemia: são fatores de risco para neurotoxicidade, ototoxicidade e nefrotoxicidade induzidas por tobramicina. Amostras do soro e da urina devem ser colhidas para exame para monitoramento de cálcio, magnésio e sódio séricos.
Deve-se corrigir a desidratação, a hipovolemia, a diminuição da perfusão renal e a insuficiência cardíaca congestiva antes da utilização de aminoglicosídeos.

Uso concomitante com outro medicamento nefrotóxico e/ou neurotóxico: o uso concomitante ou sequencial de outro antibacteriano nefrotóxico e/ou neurotóxico, particularmente outros aminoglicosídeos (amicacina, estreptomicina, neomicina, canamicina, gentamicina ou paramomicina), cefaloridina, viomicina, polimixina B, colistina, cisplatina e vancomicina deve ser evitado.

Uso concomitante com diuréticos potentes: a tobramicina não deve ser administrada concomitantemente a diuréticos potentes, tais como o ácido etacrínico e a furosemida. Alguns diuréticos por si só causam ototoxicidade, e diuréticos administrados por via intravenosa aumentam a toxicidade dos aminoglicosídeos, incluindo a tobramicina, alterando sua concentração sérica e tecidual.

Uso concomitante com cefalosporina: foi relatado um aumento na incidência de nefrotoxicidade quando da administração concomitante de antibacterianos aminoglicosídeos e cefalosporinas (ex.: cefazolina e cefalotina).

Bloqueio neuromuscular e paralisia respiratória: bloqueio neuromuscular e paralisia respiratória foram relatados em gatos recebendo doses muito altas de tobramicina (40 mg/kg). A possibilidade de apneia prolongada ou secundária deve ser considerada se a tobramicina for administrada a pacientes anestesiados que também estejam recebendo agentes bloqueadores neuromusculares (succinilcolina, tubocurarina ou decametônio), ou a pacientes recebendo volumosas transfusões de sangue com citrato.
Se ocorrer o bloqueio neuromuscular, o mesmo pode ser revertido pela administração de sais de cálcio.

Pacientes com distúrbios musculares, tais como a miastenia gravis ou parkinsonismo: a tobramicina deve ser usada com cautela, uma vez que os aminoglicosídeos podem agravar a fraqueza muscular devido seu potencial efeito tipo curare na função neuromuscular.

Pacientes com extensas queimaduras ou fibrose cística: a alteração da farmacocinética pode resultar em concentrações séricas reduzidas de aminoglicosídeos. Em tais pacientes, tratados com tobramicina, a determinação da concentração sérica é extremamente importante como base para a determinação da posologia adequada.

Absorção pela superfície corporal: aminoglicosídeos, incluindo a tobramicina, podem ser absorvidos em quantidades significativas pela superfície corpórea após irrigação ou aplicação, podendo causar neurotoxicidade e nefrotoxicidade.

Uso intraocular e/ou subconjuntival: aminoglicosídeos não foram aprovados para uso intraocular e/ou subconjuntival. Existem relatos de necrose macular após administração de aminoglicosídeos, incluindo a tobramicina, por essas vias.

Hipersensibilidade cruzada: foi demonstrada hipersensibilidade cruzada entre os aminoglicosídeos. História de hipersensibilidade ou reação tóxica grave aos aminoglicosídeos pode contraindicar o uso de qualquer outro aminoglicosídeo devido à conhecida alergia cruzada a medicamentos desta classe.

Inativação da tobramicina por antibacterianos betalactâmicos: a inativação da tobramicina e outros aminoglicosídeos por antibacterianos betalactâmicos (penicilinas ou cefalosporinas) foi demonstrada *in vitro* e em pacientes com insuficiência renal grave.
Esta inativação não foi identificada em pacientes com função renal normal aos quais se administraram antibacterianos aminoglicosídeo e betalactâmico em locais separados.

Superinfecção: o tratamento com tobramicina pode resultar em crescimento exagerado de microrganismos não suscetíveis. Nesses casos, tratamento adequado deve ser iniciado.

Para prevenir o desenvolvimento de bactéristas 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.

Monitoramento de níveis séricos de tobramicina: os níveis séricos devem ser medidos periodicamente durante o tratamento para assegurar níveis adequados e evitar níveis potencialmente tóxicos. Concentrações prolongadas acima de 12 mcg/mL devem ser evitadas. Níveis ascendentes (acima de 2 mcg/mL) podem indicar acumulação tecidual. Este acúmulo, idade avançada e doses acumulativas podem contribuir para a ototoxicidade e a nefrotoxicidade. É de particular importância monitorizar de perto os níveis séricos de pacientes com conhecida diminuição da função renal.
Estas avaliações de níveis séricos podem ser especialmente úteis para monitorar o tratamento de pacientes gravemente doentes com alterações de função renal, pacientes infectados com microrganismos menos suscetíveis e pacientes recebendo doses máximas. Realizar a primeira coleta de material para avaliação do nível sérico de tobramicina 2 ou 3 doses após início do tratamento, assim a posologia poderá ser ajustada se necessário. Após a primeira avaliação do nível sérico, realizar coletas a intervalos de 3 a 4 dias durante o tratamento com tobramicina.
Para determinar o nível sérico de pico, retirar as amostras de soro cerca de 30 minutos após o término da infusão intravenosa ou 1 hora após uma injeção intramuscular.
Para determinar o nível sérico de vale, retirar as amostras de soro cerca de 8 horas após administração de tobramicina ou logo antes da aplicação da próxima dose de tobramicina. Estes intervalos de tempo sugeridos devem ser entendidos apenas como orientação e podem variar de acordo com a conduta da instituição. É importante, porém, que haja consistência com o esquema individual do paciente, a menos que programas computadorizados de dosagem farmacocinética estejam disponíveis na instituição.
Na eventualidade de alteração na função renal, aumentar a frequência de avalição dos níveis séricos e ajustar as doses ou o intervalo entre as doses de acordo com as instruções do item "**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR"**.

Uso na Gravidez: categoria de risco D.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Os aminoglicosídeos podem causar dano fetal quando administrados a mulheres grávidas. Se a tobramicina for usada durante a gravidez, ou se a paciente engravidar enquanto estiver sob tratamento com a tobramicina, deve-se notificar a mãe sobre o potencial dano para o feto.
Os antibacterianos aminoglicosídeos cruzam a placenta e há diversos relatos de surdez congênita bilateral total e irreversível em crianças cujas mães receberam estreptomicina durante a gravidez. Não foram relatados efeitos colaterais graves para a mãe, para o feto ou para o recém-nascido, no tratamento de mulheres grávidas com outros aminoglicosídeos diferentes da estreptomicina.

Uso na Lactação: a tobramicina é excretada no leite humano em baixas concentrações, contudo, os aminoglicosídeos são fracamente absorvidos pelo trato gastrintestinal. Não há relatos de problemas.

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.

Uso em crianças: a tobramicina deve ser usada com cautela em crianças prematuras e neonatas devido a sua imaturidade renal e consequente prolongamento da meia-vida sérica do medicamento.

Uso em idosos: idade avançada é um fator de risco para neurotoxicidade, ototoxicidade e nefrotoxicidade induzidas por tobramicina.
Os pacientes idosos podem ter função renal reduzida não detectada pelos exames de rotina, tais como uremia e creatinina sérica. A determinação do *clearance* de creatinina pode ser mais útil. O monitoramento da função renal nesses pacientes é particularmente importante.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A tobramicina:
- pode ter toxicidade aditiva com: outros medicamentos ototóxicos, nefrotóxicos e/ou neurotóxicos como outros aminoglicosídeos (ex.: amicacina, estreptomicina, neomicina, canamicina, gentamicina ou paramomicina), aciclovir, anfotericina B, bacitracina, capreomicina, algumas cefalosporinas (ex.: cefalotina, cefaloridina), viomicina, polimixinas injetáveis (ex.: polimixina B), colistina, cisplatina, e vancomicina. Se possível, evitar o uso concomitante e/ou sequencial.
- pode ter sua ação diminuída (em pacientes com insuficiência renal importante) por: penicilina, cefalosporina.
- pode antagonizar os efeitos de: antimiastênicos.
- pode ter o risco de ototoxicidade aumentado com: diuréticos potentes como a furosemida ou ácido etacrínico.
- pode aumentar o bloqueio neuromuscular e causar paralisia respiratória com: medicamentos bloqueadores neuromusculares (ex.: succinilcolina, tubocurarina e decametônio) e anestésicos gerais (ex.: cetamina e etomidato).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
TOBRAMINA® deve ser armazenada em sua embalagem original, em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).
Este medicamento tem validade 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 diluição, armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C) por até 24 horas (ver item "8. POSOLOGIA E MODO DE USAR").

Características físicas e organolépticas
Características da solução antes da diluição: solução límpida e incolor.
Características da solução após diluição: solução incolor.
TOBRAMINA® pode apresentar odor característico de formol.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Posologia
ATENÇÃO: as doses são dadas em termos de tobramicina.

Crianças
Recém-nascidos até 1 semana de vida: até 2 mg por kg de peso cada 12 a 24 horas, administrados por via intramuscular ou por infusão intravenosa.
Crianças acima de 1 semana de vida: 2 a 2,5 mg por kg de peso a cada 8 horas ou 1,5 a 1,9 mg por kg de peso a cada 6 horas, administrados por via intramuscular ou por infusão intravenosa.

Adultos com função renal normal
Infecção grave: 1 mg por kg de peso a cada 8 horas, administrados por via intramuscular ou por infusão intravenosa.
Infecção com risco de morte: 1,66 mg por kg de peso a cada 8 horas, administrados por via intramuscular ou por infusão intravenosa. A dose não deve ultrapassar 5 mg por kg de peso ao dia, a menos que os níveis séricos sejam monitorados.

Idosos
Costumam ser mais sensíveis aos aminoglicosídeos; não exceder as doses (e mesmo baixá-las em função de idade muito avançada, condição renal ou perda de peso); monitorar função renal e auditiva (pode haver perda auditiva mesmo com função renal normal).

Duração do tratamento: é desejável limitar o tratamento a um período de tempo curto. A duração usual de tratamento é de 7 a 10 dias. Caso um tratamento mais longo seja necessário (infecções difíceis e complicadas), a monitorização das funções renais, auditivas e vestibulares é aconselhável, uma vez que a neurotoxicidade ocorre mais frequentemente quando o tratamento se estende por mais de 10 dias.

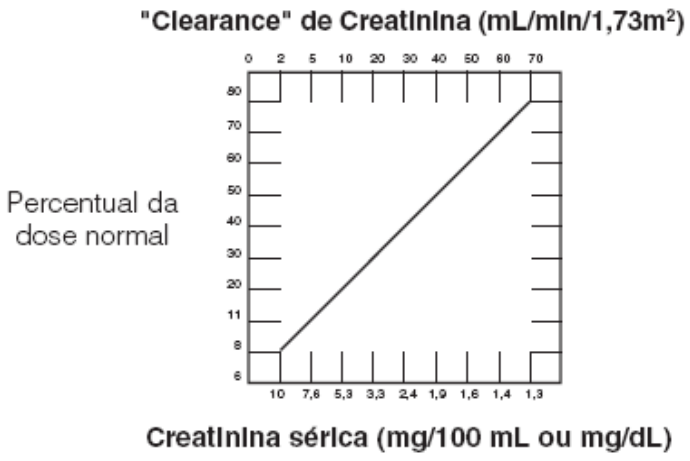
Instruções Posológicas Especiais

Pacientes com fibrose cística
Em pacientes com fibrose cística, alterações farmacocinéticas podem resultar em concentrações séricas reduzidas de aminoglicosídeos. A avaliação das concentrações séricas de tobramicina durante o tratamento é especialmente importante para a determinação de uma dose adequada. Em pacientes com fibrose cística grave, sugere-se um esquema posológico inicial de 2,5 mg /kg a cada 6 horas. Este esquema posológico é sugerido apenas como uma orientação. Os níveis séricos de tobramicina devem ser medidos diretamente durante o tratamento devido à ampla variabilidade entre os pacientes.

Pacientes com função renal diminuída
Sempre que possível as concentrações séricas de tobramicina devem ser determinadas durante o tratamento.
Após uma dose de ataque inicial de 1 mg/kg, a posologia deve ser ajustada, reduzindo-se as doses administradas a cada 8 horas (ver subitem "**Posologia reduzida, em intervalos de 8 horas"**) ou aumentando os intervalos entre as doses administradas (ver subitem "**Posologia normal em intervalos prolongados"**).
Ambos métodos são sugeridos como orientação para serem usados quando os níveis séricos de tobramicina não puderem ser medidos diretamente. Eles são baseados ou no *clearance* de creatinina ou no nível sérico de creatinina do paciente, uma vez que estes valores se correlacionam com a meia-vida da tobramicina. Os esquemas posológicos derivados de ambos métodos devem ser usados conjuntamente com cuidadosas observações clínicas e laboratoriais do paciente e devem ser modificados segundo as necessidades. Nenhum desses métodos deve ser usado quando diálise estiver sendo realizada.

Posologia reduzida, em intervalos de 8 horas
Para calcular a dose reduzida a ser administrada deve-se conhecer o *clearance* de creatinina ou o valor da creatinina sérica e consultar o **NOMOGRAMA DA POSOLOGIA REDUZIDA** abaixo.
Quando o *clearance* de creatinina for menor ou igual a 70 mL por minuto, ou quando o valor da creatinina sérica for conhecido, a dose reduzida pode ser calculada multiplicando-se a dose normalmente recomendada (indicada no item "**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR –** subitem **Adultos com função renal normal"**) pelo percentual da dose normal encontrada no nomograma. A dose reduzida deve ser administrada a cada 8 horas.

NOMOGRAMA DA POSOLOGIA REDUZIDA*



***As escalas foram ajustadas para facilitar os cálculos da dose.**

Uma orientação alternativa aproximada para calcular a dose reduzida em pacientes cujos valores de creatinina sérica são conhecidos, é dividir a dose normalmente recomendada (indicada no item "**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR –** subitem **Adultos com função renal normal"**) pela creatinina sérica do paciente. A dose reduzida deve ser administrada a cada 8 horas.

Posologia normal em intervalos prolongados
Se o *clearance* de creatinina não estiver disponível e as condições do paciente forem estáveis, **calcular a nova frequência das doses (em horas) multiplicando a creatinina sérica do paciente por 6**.

Pacientes Obesos
A dose pode ser calculada estimando-se um peso ideal para o paciente, acrescido de 40% do excesso de peso. Por exemplo: um paciente com 120 kg, cujo peso ideal fosse 80 kg, terá o cálculo de dose como se tivesse 96 kg.
[80 kg + 40% de (120 kg – 80 kg)]

[80 kg + 16 kg = 96 kg]

Modo de Usar

ATENÇÃO: medicamentos injetáveis devem ser bem inspecionados antes da administração. Se houver partículas, a solução deve ser descartada.

O produto preparado em capela de fluxo unidirecional (laminar) qualificado pode ser armazenado pelos tempos descritos a seguir. Para produtos preparados fora desta condição, recomenda-se o uso imediato.

O tamanho da agulha para administração deve ser escolhido de acordo com a prática do profissional de saúde baseado nas características clínicas do paciente.

TOBRAMINA® 50 mg/mL – VIA INTRAMUSCULAR

Retirar a dose adequada diretamente da ampola.

Administração: injetar imediatamente em uma grande massa muscular, em adultos, nas nádegas (quadrante superior externo); em crianças, na face lateral da coxa. A aspiração é necessária para evitar injetar inadvertidamente dentro de um vaso sanguíneo.

TOBRAMINA® 50 mg/mL – INFUSÃO INTRAVENOSA

Retirar a dose adequada diretamente da ampola e realizar a diluição.

Diluição

Diluente: cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%. **Volume:** 50 – 100 mL.

O volume e a concentração final da solução dependem da dose a ser administrada e o volume de diluente utilizado para a diluição.

Aspecto da solução após diluição: solução incolor.

Estabilidade após diluição com cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%:

Temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC): 24 horas.

Tempo de infusão: 20 a 60 minutos.

Incompatibilidades: se clinicamente necessários, aminoglicosídeos e cefalosporinas devem ser administrados em locais separados para evitar uma possível inativação de ambas as substâncias. Não devem ser misturados na mesma seringa ou na mesma solução.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações comuns (>1% e <10%):

Ototoxicidade: efeitos adversos sobre os ramos auditivo e vestibular do oitavo par craniano (nervo vestibulococlear) foram observados, especialmente em pacientes recebendo altas doses, em tratamentos prolongados, em pacientes que receberam tratamento prévio com um medicamento ototóxico ou em casos de desidratação. Os sintomas incluem: tontura, vertigem, zumbidos, rumor nos ouvidos e perda da audição.

A perda da audição geralmente é irreversível e se manifesta inicialmente por diminuição da acuidade para tons altos. A tobramicina e a gentamicina são bastante similares em relação ao potencial ototóxico.

Se um paciente desenvolver perda auditiva, tinido, vertigem ou nistagmo, deve-se interromper a administração do aminoglicosídeo.

Nefrotoxicidade: alterações da função renal, evidenciadas por elevação da uremia, do nitrogênio não proteico, da creatinina sérica e por oligúria, cilindrúria, e aumento da proteinúria, têm sido relatadas, especialmente em pacientes com história de insuficiência renal que foram tratados por períodos longos ou com doses mais altas que as recomendadas.

Efeitos adversos renais podem, entretanto, ocorrer mesmo em pacientes que antes tinham função renal normal. Estudos clínicos e com animais foram realizados, comparando os potenciais nefrotóxicos da tobramicina e da gentamicina. Em alguns estudos a tobramicina causou menos nefrotoxicidade que a gentamicina. Em outros estudos não foi encontrada diferença significativa entre a tobramicina e a gentamicina.

Reações incomuns (>0,1% e <1%): anemia, granulocitopenia, trombocitopenia, leucopenia, leucocitose, eosinofilia, febre, erupção na pele, dermatite esfoliativa, coceira, urticária, náusea, vômitos, diarreia, cefaleia, letargia, dor no local da injeção, confusão mental e desorientação, aumento das transaminases séricas (AST/TGO, ALT/TGP), aumento da desidrogenase láctica sérica e bilirrubinas, diminuição de cálcio, magnésio, sódio e potássio séricos.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

A gravidade das manifestações depende da dose administrada, da função renal, do estado de hidratação, da idade do paciente e de outros medicamentos administrados concomitantemente. A toxicidade pode ocorrer em pacientes tratados por mais de 10 dias, em adultos recebendo mais que 5 mg por kg por dia, em pacientes pediátricos recebendo mais que 7,5 mg por kg por dia, ou em pacientes com função renal reduzida para os quais as doses não foram adequadamente ajustadas.

A nefrotoxicidade parece estar relacionada às concentrações sanguíneas de vale que não caem abaixo de 2 mcg/mL e é também proporcional à concentração sanguínea média. Pacientes idosos, com função renal anormal, que estão recebendo outro medicamento nefrotóxico ou com depleção de volume, correm maior risco de desenvolver necrose tubular aguda.

As toxicidades auditiva e vestibular têm sido associadas à superdosagem com aminoglicosídeos. Estas toxicidades ocorrem em pacientes tratados por mais de 10 dias, em pacientes com função renal anormal, em pacientes desidratados ou em pacientes recebendo medicamentos com toxicidades auditivas aditivas. Estes pacientes podem não apresentar sinais ou sintomas, ou podem sentir tonturas, zumbidos, vertigens ou perda da acuidade a tons altos, conforme a ototoxicidade progride. Os sintomas e sinais da ototoxicidade podem começar após longo período da interrupção do tratamento.

O bloqueio neuromuscular ou a paralisia respiratória pode ocorrer após a administração de aminoglicosídeos. Bloqueio neuromuscular, insuficiência respiratória e paralisia respiratória prolongada podem ocorrer mais frequentemente em pacientes com miastenia gravis ou doença de Parkinson. A paralisia respiratória prolongada pode ocorrer também em pacientes recebendo decametônio, tubocurarina ou succinilcolina.

Se a tobramicina for ingerida, a toxicidade deve ser bem menor, uma vez que a absorção de aminoglicosídeos é bastante pobre no trato gastrintestinal íntegro.

Tratamento

Quando estiver tratando a superdosagem, considerar a possibilidade de superdoses de medicamentos múltiplos, interação entre medicamentos e/ou uma cinética fora do usual no paciente. A conduta inicial é manter o acesso das vias aéreas e assegurar a oxigenação e a ventilação. Medidas de ressuscitação devem ser iniciadas prontamente se ocorrer a paralisia respiratória. Pacientes que receberam uma superdose de tobramicina, e que têm função renal normal, devem ser adequadamente hidratados para manter o débito urinário de 3 a 5 mL/kg/h. O balanço hídrico, o *clearance* de creatinina e os níveis séricos de tobramicina (concentração de vale) devem ser monitorizados cuidadosamente até que o nível sérico de tobramicina caia abaixo de 2 mcg/mL. Pacientes em que a meia-vida de eliminação for maior que 2 horas, ou aqueles em que a função renal for anormal, podem requerer tratamento mais agressivo. Em tais pacientes, a hemodiálise pode ser benéfica.

Se o bloqueio neuromuscular ocorrer, o mesmo pode ser revertido pela administração de sais de cálcio, mas o suporte mecânico pode ser necessário.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5562.0010

Produzido por:
Eurofarma Laboratórios S.A.
Rodovia Presidente Castelo Branco, Km 35,6 n° 3565
Itapevi – SP
Indústria Brasileira

Registrado por:
Antibióticos do Brasil Ltda.
Rod. Professor Zeferino Vaz, SP-332, Km 135
Cosmópolis – SP
CNPJ 05.439.635/0001-03
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 17/06/2026.

IB090626

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE
0800-7015456
E-MAIL: SAC@ABLBRASIL.COM.BR

PRESERVE A NATUREZA
CARTUCHO RECICLÁVEL

Anexo B
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. Expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de Bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
-	-	10451– MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar Dizeres Legais	VPS	Solução injetável 50 mg/mL
15/04/2021	1443200/21-5	10451– MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VPS	Solução injetável 50 mg/mL
13/04/2016	1550753/16-0	10451– MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/04/2012	0325052/12-1	Inclusão de Nova Apresentação Comercial de Produto Estéril	17/11/2014	Apresentações	VPS	Solução injetável 50 mg/mL
14/05/2015	0426926/15-8	10451– MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/03/2015	0223719/15-9	10246 – MEDICAMENTO NOVO – Alteração de Local de Fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	06/04/2015	Dizeres Legais	VPS	Solução injetável 50 mg/mL
30/06/2014	0513787/14-0	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Atualização de texto de bula para adequação à RDC 47/09. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VPS	Solução injetável 50 mg/mL