

**TOBI<sup>®</sup>**  
**(tobramicina)**

Novartis Biociências S.A.  
Solução para nebulização  
300 mg/5 mL

**TOBI®**  
tobramicina

## APRESENTAÇÕES

Tobi® 300 mg/5 mL – Embalagem contendo 56 ampolas de 5 mL de solução para inalação embaladas em 14 envelopes de alumínio com 4 ampolas cada.

## VIA INALATÓRIA

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

## COMPOSIÇÃO

Cada ampola de uso unitário de 5 mL de Tobi® contém 300 mg de tobramicina.

Excipientes: cloreto de sódio e água para injetáveis.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Tobi® é indicado para o tratamento de infecção pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística (FC) com 6 anos ou mais de idade.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Estudos Clínicos

Dois estudos clínicos de 24 semanas, delineados de forma idêntica, duplo-cegos, randomizados, controlados por placebo, de grupo paralelo (Estudo 1 e Estudo 2) foram conduzidos em pacientes com fibrose cística com *P. aeruginosa*. Estes estudos incluíram 520 indivíduos que apresentavam uma VEF<sub>1</sub> basal entre 25% e 75% de seu valor normal previsto. Pacientes que tinham menos que seis anos de idade ou que apresentassem uma creatinina basal > 2 mg/dL, ou que tivessem *Burkholderia cepacia* isolada do escarro foram excluídos. Nestes estudos clínicos, 258 pacientes receberam terapia com Tobi® ambulatorialmente (ver Tabela 1) utilizando um Nebulizador Reutilizável PARI LC PLUS com um compressor DeVilbiss® Pulmo-Aide® [1].

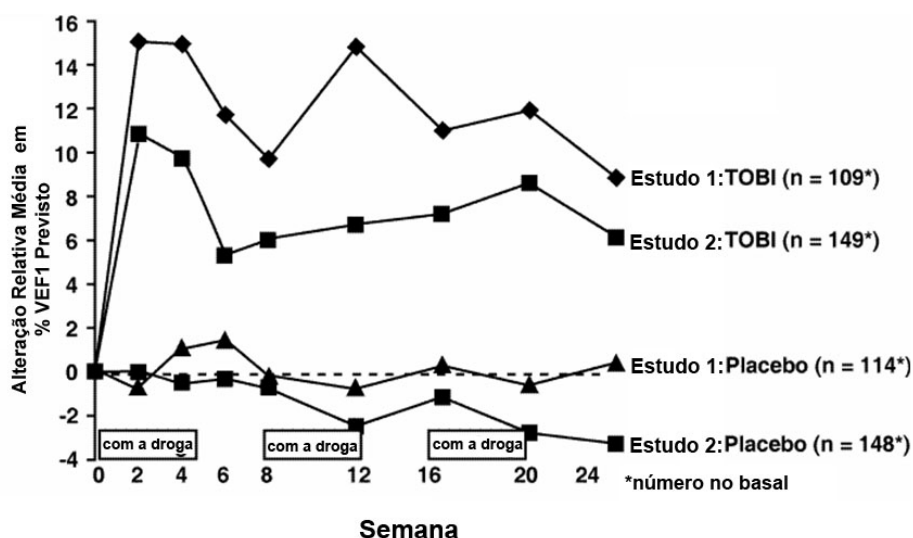
**Tabela 1 Dosagem em estudos clínicos**

	Ciclo 1		Ciclo 2		Ciclo 3	
	28 dias	28 dias	28 dias	28 dias	28 dias	28 dias
<b>TOBI n=258</b>	Tobi® 300 mg 2xdia + tratamento padrão	Tratamento padrão	Tobi® 300 mg 2xdia + tratamento padrão	Tratamento padrão	Tobi® 300 mg 2xdia + tratamento padrão	Tratamento padrão
<b>Placebo n=262</b>	placebo 2xdia + tratamento padrão	Tratamento padrão	placebo 2xdia + tratamento padrão	Tratamento padrão	placebo 2xdia + tratamento padrão	Tratamento padrão

Todos os pacientes receberam Tobi® ou placebo (salina com 1,25 mg de quinina como flavorizante) em adição ao tratamento padrão recomendado para pacientes com fibrose cística, que incluiu terapia anti-pseudomonas oral e parenteral,  $\beta_2$ -agonistas, cromolina, esteroides inalados e técnicas de limpeza das vias aeras. Adicionalmente, aproximadamente 77% dos pacientes estavam sendo tratados concomitantemente com alfa-dornase (Pulmozyme®, Roche) [1].

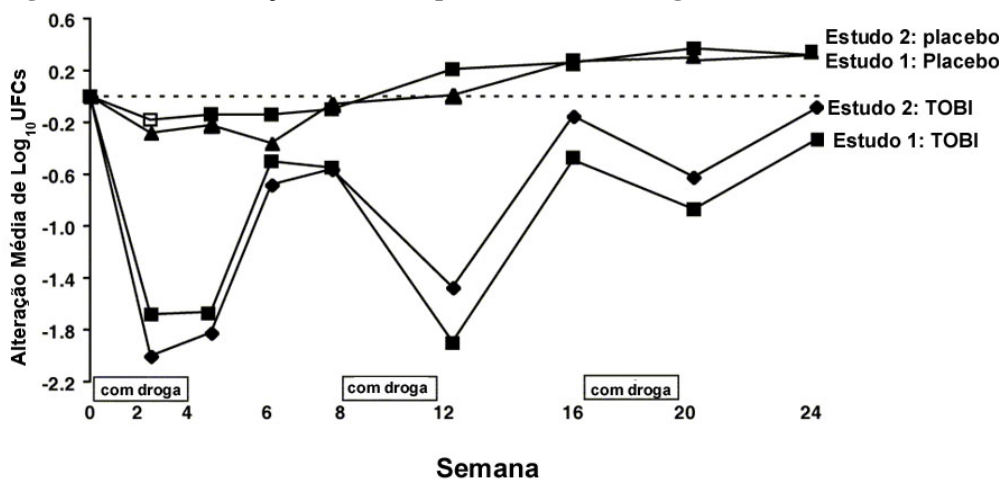
Em cada estudo, pacientes tratados com Tobi® apresentaram melhora significativa na função pulmonar. A melhora foi demonstrada no grupo do Estudo 1 recebendo Tobi® por um aumento médio em % de VEF<sub>1</sub> previsto de cerca de 11% em relação ao basal (Semana 0) durante 24 semanas em comparação com nenhuma alteração média em pacientes com placebo. No Estudo 2, pacientes tratados com Tobi® apresentaram um aumento médio de cerca de 7% na % VEF<sub>1</sub> previsto em comparação com uma redução média de aproximadamente 1% em pacientes recebendo placebo. A **Figura 1** demonstra a alteração relativa média em % VEF<sub>1</sub> previsto durante 24 semanas para ambos os estudos. O VEF<sub>1</sub> médio permaneceu acima do basal nos períodos de 28 dias sem a droga, embora tenha sido revertido de alguma forma na maioria das ocasiões [1].

**Figura 1** Alteração relativa no VEF<sub>1</sub> % previsto a partir do basal



Em cada estudo, a terapia com Tobit<sup>®</sup> resultou em uma redução significativa no número de unidades formadoras de colônia (UFCs) de *P. aeruginosa* por grama de escarro durante os períodos recebendo a droga (-1,17 log no Estudo 1 e -0,99 log no Estudo 2). A densidade bacteriana no escarro retornou para o basal durante os períodos sem a droga. Reduções na densidade bacteriana no escarro foram menores em cada ciclo sucessivo, vide Figura 2<sup>[1]</sup>.

**Figura 2** Alteração absoluta a partir do basal em log<sub>10</sub> UFCs



Os pacientes tratados com Tobit<sup>®</sup> foram hospitalizados por uma média de 5,1 dias em comparação com 8,1 dias para pacientes recebendo placebo. Os pacientes tratados com Tobit<sup>®</sup> necessitaram uma média de 9,6 dias de tratamento antibiótico anti-pseudomonas parenteral comparado com 14,1 dias para pacientes tratados com placebo. Durante os seis meses de tratamento, 40% dos pacientes recebendo Tobit<sup>®</sup> e 53% dos pacientes recebendo placebo foram tratados com antibióticos anti-pseudomonas parenterais<sup>[1]</sup>.

Trezentos e noventa e seis (396) pacientes dos 464 que completaram qualquer dos dois estudos duplo-cegos de 24 semanas entraram nos estudos de extensão de abertos. No total, 313, 264 e 120 pacientes completaram o tratamento com Tobit<sup>®</sup> por 48, 72 e 96 semanas, respectivamente<sup>[2]</sup>.

A taxa de declínio da função pulmonar foi significativamente mais baixa após início da terapia com Tobit<sup>®</sup> que aquela observada entre pacientes recebendo placebo durante o período de tratamento randomizado duplo-cego. Os valores de função pulmonar média foram mantidos acima daqueles observados no início da terapia com Tobit<sup>®</sup> (com uma alteração relativa de 4,7% no % VEF<sub>1</sub> previsto médio comparado ao basal) e mais altos que o previsto em um modelo de regressão baseado em pacientes tratados com placebo por até 96 semanas. A inclinação estimada no modelo de regressão do declínio de função pulmonar foi de -6,52% durante o tratamento com placebo cego e -2,53% durante o tratamento com Tobit<sup>®</sup> (p=0,0001)<sup>[2]</sup>.

## Referências Bibliográficas

1. [Integrated Summary of Efficacy (1997)] Tobramycin solution for inhalation (TOBI) – 8.G Integrated Summary of Efficacy. PathoGenesis Corp, Seattle. [2]
2. [Final Clinical Study Report (1999)] Analysis of 96 Week Safety, Efficacy, and Microbiology Data for Tobramycin Solution for Inhalation (TOBI) Administered to Patients with Cystic Fibrosis. [16]

### Dados de segurança não clínicos

Dados pré-clínicos revelaram que o principal perigo para humanos, baseado em estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade ou toxicidade à reprodução, consistiram em toxicidade renal e ototoxicidade. No geral, a toxicidade foi observada em níveis mais altos de tobramicina sistêmica que naqueles atingidos por inalação na dose clínica recomendada.

Um estudo de toxicologia por inalação em ratos de dois anos para avaliar o potencial carcinogênico de Tobí® foi realizado. Os ratos foram expostos a Tobí® por até 1,5 horas por dia por 95 semanas. Níveis séricos de tobramicina de até 35 µg/mL foram determinados nos ratos, em contraste com o nível máximo de 3,62 µg/mL observado em pacientes com fibrose cística em estudos clínicos. Não houve nenhum aumento relacionado à droga na incidência de nenhuma variedade de tumor.

Adicionalmente, a tobramicina foi avaliada quanto à genotoxicidade em uma bateria de testes *in vitro* e *in vivo*. O teste de reversão bacteriana de Ames, conduzido com cinco cepas teste, não mostrou um aumento significativo em revertentes com ou sem ativação metabólica em todas as cepas. A tobramicina demonstrou-se negativa no ensaio de mutação *forward* em linfoma de camundongo, não induziu aberrações cromossômicas em célula ovarianas de *hamster* chinês e demonstrou-se negativa no teste de micronúcleo de camundongo.

Nenhum estudo de toxicologia na reprodução foi conduzido com tobramicina administrada por inalação. No entanto, a administração subcutânea de tobramicina em doses até 100 (rato) ou 20 (coelho) mg/Kg/dia durante a organogênese não foi teratogênica. Doses de tobramicina  $\geq 40$  mg/Kg/dia foram severamente tóxicas matematicamente a coelhos fêmea (por ex.: nefrotoxicidade levando a abortos espontâneos e morte) e impediram uma avaliação da teratogenicidade. A ototoxicidade não foi avaliada em ninhadas durante estudos não clínicos de toxicidade na reprodução com tobramicina. Baseado nos dados disponíveis em animais, um risco de toxicidade (por ex.: ototoxicidade) aos níveis de exposição pré-natal não pode ser excluído.

Administração subcutânea de até 100 mg/Kg de tobramicina não afetou o comportamento de acasalamento nem causou comprometimento da fertilidade em ratos machos ou fêmeas.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Código ATC: J01GB01.

#### Mecanismo de Ação

A tobramicina é um antibiótico aminoglicosídeo produzido por *Streptomyces tenebrarius*. Atua primariamente pela quebra da síntese de proteínas, levando a uma alteração da permeabilidade de membrana celular, quebra progressiva do envelope celular e eventual morte celular. É bactericida em concentrações iguais ou ligeiramente maiores que as concentrações inibitórias.

#### Propriedades farmacodinâmicas – microbiologia

O tratamento por 6 meses com Tobí® em dois estudos clínicos não afetou a suscetibilidade da maioria dos isolados de *P. aeruginosa* testados; porém, concentrações inibitórias mínimas (CIM) aumentadas foram observadas em alguns pacientes. A porcentagem de pacientes com isolados de *P. aeruginosa* com CIM de tobramicina  $\geq 16$  mg/mL foi de 13,4% no início e de 23,2% no final de 6 meses de terapia intermitente com Tobí®.

O significado clínico desta informação não foi claramente estabelecido no tratamento de pacientes com fibrose cística com *P. aeruginosa*. A relação entre os resultados de testes de suscetibilidade *in vitro* e resultados clínicos com a terapia com Tobí® não é clara.

Estudos clínicos com Tobí® demonstraram que um relato microbiológico indicando resistência à droga *in vitro* não necessariamente impede um benefício clínico para o paciente. A maioria dos pacientes com isolados de *P. aeruginosa* com CIMs de tobramicina  $< 128$  µg/mL no basal apresentou função pulmonar melhorada após tratamento com Tobí®. Quatro pacientes recebendo Tobí® que iniciaram o estudo clínico com isolados de *P. aeruginosa* apresentando valores de CIM  $\geq 128$  µg/mL não apresentaram uma melhora em VEF<sub>1</sub> ou uma redução da densidade bacteriana no escarro. No entanto, sete dos 13 pacientes nos estudos controlados por placebo que adquiriram isolados com CIM  $\geq 128$  µg/mL enquanto usavam Tobí® apresentaram melhora na função pulmonar.

Durante o tratamento de 96 semanas, foi observado que em pacientes com um isolado de *P. aeruginosa* com uma CIM  $\geq 128$  µg/mL no basal, os valores de CIM de tobramicina aumentaram ligeiramente a cada 3 ciclos adicionais de terapia com Tobí®, mas esta alteração foi um preditor ruim de resposta de função pulmonar. Durante toda a duração de 96 semanas do estudo, CIM<sub>50</sub> de tobramicina para *P. aeruginosa* aumentou de 1 para 2 µg/mL e CIM<sub>90</sub> aumentou de 8 para 32 µg/mL.

### Testes de suscetibilidade

Os métodos de análise de suscetibilidade antimicrobiana *in vitro* usados para terapia com tobramicina parenteral podem ser usados para monitorar a suscetibilidade de *P. aeruginosa* isolada de pacientes com fibrose cística.

Os objetivos de suscetibilidade estabelecidos para administração parenteral de tobramicina não se aplicam à administração de tobramicina por inalação.

O escarro na fibrose cística (FC) apresenta uma ação inibitória na atividade biológica local de aminoglicosídeos nebulizados. É necessário que concentrações de escarro de tobramicina aerolizada estejam entre dez e vinte e cinco vezes acima da Concentração Inibitória Mínima (CIM) para, respectivamente, supressão de crescimento e atividade bactericida para *P. aeruginosa*. Em estudos clínicos controlados, 97% dos pacientes recebendo Tobí® (300 mg duas vezes ao dia) atingiram concentrações no escarro 10 vezes a MIC mais alta para *P. aeruginosa* cultivada do paciente e 95% dos pacientes recebendo Tobí® atingiram 25 vezes a CIM mais alta. O benefício clínico é ainda atingido em uma maioria de pacientes com cultura de cepas com valores de CIM acima do ponto crucial parenteral, vide “Estudos Clínicos”.

### Propriedades farmacocinéticas

#### Absorção

A tobramicina é uma molécula polar catiônica que não atravessa prontamente as membranas epiteliais. É esperado que a exposição sistêmica à tobramicina após a inalação de Tobí® seja resultado da absorção pulmonar da fração de dose aplicada aos pulmões, pois a tobramicina não é absorvida em nenhuma extensão apreciável quando administrado por via oral. A biodisponibilidade de Tobí® pode variar devido a diferenças individuais no desempenho do nebulizador e da patologia das vias aéreas.

**Concentrações no escarro:** Dez minutos após a inalação da primeira dose de 300 mg de Tobí®, a concentração média de tobramicina no escarro foi de 1.237 µg/g (faixa: 35 a 7.417 µg/g). A tobramicina não se acumulada no escarro; após 20 semanas de terapia com Tobí®, a concentração média de tobramicina no escarro, 10 minutos após a inalação, foi de 1.154 µg/g (faixa: abaixo do limite de quantificação [BLQ] de 8.085 µg/g). A alta variabilidade de concentração de tobramicina no escarro foi observada. Duas horas após a inalação, as concentrações no escarro reduziram para aproximadamente 14% dos níveis de tobramicina determinados 10 minutos após a inalação.

**Concentrações séricas:** A concentração sérica média de tobramicina, 1 hora após a inalação de uma dose única de 300 mg de Tobí® por pacientes com FC foi de 0,95 µg/mL (faixa: abaixo do limite de quantificação [BLQ] – 3,62µg/mL). Após 20 semanas de terapia com Tobí®, a concentração de tobramicina sérica média 1 hora após a administração foi de 1,05 µg/mL (faixa: BLQ – 3,41µg/mL).

#### Distribuição

Após administração de Tobí®, a tobramicina permanece concentrada primariamente nas vias aéreas. A ligação de tobramicina a proteínas séricas é desprezível.

#### Metabolismo

A tobramicina não é metabolizada e é primariamente excretada inalterada na urina.

#### Eliminação

A tobramicina é eliminada da circulação sistêmica primariamente por filtração glomerular do composto inalterado. A meia-vida terminal aparente de tobramicina no soro após inalação de uma dose única de 300 mg de Tobí® foi de 3 horas em paciente com fibrose cística.

### 4. CONTRA-INDICAÇÕES

Tobí® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer aminoglicosídeo.

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

#### Ototoxicidade

A ototoxicidade, que se manifesta tanto como toxicidade auditiva (perda de audição) quanto toxicidade vestibular, tem sido relatada com aminoglicosídeos parenterais. A toxicidade vestibular pode se manifestar por vertigem, ataxia ou tontura. *Tinnitus* pode ser um sintoma sentinela de ototoxicidade e, portanto, o início deste sintoma requer atenção. A ototoxicidade, medida pelas reclamações como perda auditiva ou por avaliações audiométricas, não ocorreu com a terapia com Tobí® durante estudos clínicos.

Na experiência pós-comercialização, pacientes recebendo Tobí<sup>®</sup> relataram perda auditiva. Alguns destes relatos ocorreram em pacientes com tratamento prévio ou concomitante com aminoglicosídeos sistêmicos. Pacientes com perda auditiva frequentemente relataram *tinnitus*.

Deve-se ter cautela ao prescrever Tobí<sup>®</sup> a pacientes com disfunção auditiva ou vestibular, conhecidas ou suspeitas. Os médicos devem considerar a realização de um audiograma para pacientes que apresentem qualquer evidência de disfunção auditiva ou àqueles que apresentem um risco aumentado de disfunção auditiva.

Se um paciente relatar *tinnitus* ou perda auditiva durante terapia com Tobí<sup>®</sup>, o médico deve encaminhá-lo para avaliação audiológica. Vide também subitem “Testes Laboratoriais e monitorização – concentrações séricas”.

### **Nefrotoxicidade**

A nefrotoxicidade tem sido relatada com o uso de aminoglicosídeos parenterais.

A nefrotoxicidade não foi observada durante estudos clínicos com Tobí<sup>®</sup>. Deve-se cautela ao prescrever Tobí<sup>®</sup> a pacientes com disfunção renal conhecida ou suspeita (vide subitem “Testes Laboratoriais e monitorização – concentrações séricas”).

Testes laboratoriais da função renal devem ser monitorados conforme clinicamente apropriados.

### **Testes Laboratoriais e monitorização – concentrações séricas**

As concentrações séricas de tobramicina devem ser monitoradas em pacientes com disfunção auditiva ou renal, conhecidas ou suspeitas. Se a ototoxicidade ou a nefrotoxicidade ocorrerem em um paciente recebendo Tobí<sup>®</sup>, a terapia com tobramicina deve ser descontinuada até que a concentração sérica atinja níveis abaixo de 2 µg/mL.

Em pacientes com função renal normal tratados com Tobí<sup>®</sup>, as concentrações séricas de tobramicina são de aproximadamente 1 µg/mL uma hora após a administração.

Concentrações séricas de tobramicina devem ser monitoradas em pacientes recebendo terapia parenteral concomitante com aminoglicosídeos (ou outras medicações que possam afetar a excreção renal). Estes pacientes devem ser monitorados conforme clinicamente apropriado.

A concentração sérica de tobramicina deve ser monitorada somente através de venopunção e não por amostragem de sangue por perfuração do dedo. A contaminação da pele dos dedos com a tobramicina pode levar a medições falsamente elevadas dos níveis séricos da droga. Esta contaminação não pode ser completamente evitada pela lavagem de mãos antes do teste.

### **Broncoespasmo**

O broncoespasmo pode ocorrer com a inalação de produtos medicinais e foi relatado com Tobí<sup>®</sup>. O broncoespasmo deve ser tratado apropriadamente.

### **Disfunção neuromuscular**

Deve-se ter cautela ao prescrever Tobí<sup>®</sup> a pacientes com doenças neuromusculares conhecidas ou suspeitas, tais como miastenia grave ou doença de Parkinson. Os aminoglicosídeos podem agravar a fraqueza muscular devido a um potencial efeito semelhante ao curare na função neuromuscular.

### **Mulheres em idade fértil, gravidez e lactação**

Não existem dados adequados sobre o uso de tobramicina administrada por inalação em mulheres grávidas.

Os aminoglicosídeos podem causar danos fetais (por ex.: surdez congênita), quando altas concentrações sistêmicas são atingidas em uma mulher grávida.

O tratamento com Tobí<sup>®</sup> durante a gravidez deve ser realizado somente se os benefícios à mãe se sobrepuserem aos riscos ao feto ou bebê. As pacientes que usarem Tobí<sup>®</sup> durante a gravidez ou que ficarem grávidas enquanto estiverem usando Tobí<sup>®</sup> devem ser informadas sobre o potencial dano ao feto.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez D, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

### **Lactação**

A quantidade de tobramicina excretada no leite humano após administração por inalação não é conhecida. Devido ao potencial para ototoxicidade e nefrotoxicidade em bebês, uma decisão deve ser feita em relação a interromper a amamentação ou descontinuar o tratamento com Tobí<sup>®</sup> levando em consideração a importância da droga para a mãe.

### **Fertilidade**

Dados em animais submetidos à administração subcutânea de tobramicina não revelaram um problema ou potencial problema em relação à fertilidade no sexo masculino ou feminino (vide “Dados de segurança não clínicos”).

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo clínico sobre interações medicamentosas foi realizado com Tobí<sup>®</sup>. Alguns diuréticos podem aumentar a toxicidade a aminoglicosídeos pela alteração de concentrações do antibiótico no soro e tecido. Tobí<sup>®</sup> não deve ser administrado concomitantemente com ácido etacrínico, furosemida, ureia ou manitol intravenoso.

O uso concomitante e/ou sequencial de Tobí<sup>®</sup> com outras drogas com potencial neurotóxico, nefrotóxico ou ototóxico deve ser evitado.

### Ausência de interações

Em estudos clínicos de Tobí<sup>®</sup>, pacientes tomando Tobí<sup>®</sup> concomitantemente com alfa-dornase,  $\beta$ -agonistas, corticosteroides inalados, outros antibióticos anti-pseudomonas ou aminoglicosídeos parenterais demonstraram perfis de experiências adversas similares à população de estudo como um todo.

### Incompatibilidades

Tobí<sup>®</sup> não deve ser diluído ou misturado com outras medicações no nebulizador.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (entre 2 e 8 °C). Proteger da luz intensa.

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

**Nunca guarde uma ampola aberta. Após aberta, a ampola deve ser imediatamente usada.**

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.**

**Características físicas:** Tobí<sup>®</sup> é uma solução ligeiramente amarela.

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

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tobí<sup>®</sup> é somente para inalação oral e não deve ser administrado por nenhuma outra via.

A dose de Tobí<sup>®</sup> é a mesma para todos os pacientes, independentemente da idade ou peso. A dosagem recomendada para adultos e crianças com 6 anos de idade ou mais é de uma ampola de uso único (300 mg/5 mL) administrada duas vezes ao dia por 28 dias. Tobí<sup>®</sup> é utilizado em ciclos alternados de 28 dias com a droga, seguidos por 28 dias sem o uso da droga. Cada dose deve ser inalada a intervalos que se aproximem o máximo possível de 12 horas e não inferiores há seis horas.

A segurança e eficácia não foram demonstradas em pacientes abaixo de 6 anos de idade, pacientes com VEF<sub>1</sub> (Volume Expiratório Forçado em 1 segundo) < 25% ou > 75% previsto ou em pacientes colonizados com *Burkholderia cepacia*.

### Administração em populações especiais

#### Pacientes idosos (≥ 65 anos)

Existem dados insuficientes nesta população para suportar a recomendação de ajuste de dose ou não. A função renal em pacientes idosos deve ser levada em consideração ao usar Tobí<sup>®</sup>.

#### Pacientes com danos renais

A tobramicina é primariamente excretada inalterada na urina e é esperado que a função renal afete a exposição à tobramicina. Pacientes com creatinina sérica de 2 mg/dL ou mais ou com ureia sérica de 40 mg/dL ou mais não foram incluídos em estudos clínicos e não existem dados nesta população para suportar uma recomendação para ajuste de dose de Tobí<sup>®</sup> ou não.

#### Pacientes com danos hepáticos

Nenhum estudo foi realizado em pacientes com comprometimento hepático. Como a tobramicina não é metabolizada, não é esperado um efeito dos danos hepáticos na exposição à tobramicina.

#### Pacientes após transplante de órgãos

Não existem dados adequados sobre o uso de Tobí<sup>®</sup> em pacientes após transplante de órgãos.

### **Método de Administração**

Tobi<sup>®</sup> é fornecido em ampolas plásticas em doses únicas prontas para uso, cada uma contendo 300 mg de tobramicina. As ampolas são fornecidas em um envelope laminado. Tobi<sup>®</sup> é administrado por inalação durante um período de aproximadamente 15 minutos, utilizando um nebulizador Reutilizável PARI LC PLUS, acessório do COMPRESSOR PORTÁTIL PARI. O uso de Tobi<sup>®</sup> com nebulizadores que não sejam o PARI LC PLUS não foi adequadamente estudado.

Quando pacientes estiverem recebendo várias terapias respiratórias diferentes, é recomendado que estas sejam tomadas ou realizadas na seguinte ordem: broncodilatador, fisioterapia respiratória, outras medicações inaladas e, finalmente, Tobi<sup>®</sup>.

### **Modo de Uso e Manuseio**

As instruções do fabricante para o cuidado e uso do nebulizador e compressor devem ser seguidas.

Tobi<sup>®</sup> não deve ser diluído ou misturado com outros medicamentos no nebulizador. Tobi<sup>®</sup> é inalado enquanto o paciente está sentado ou em pé e respirando normalmente através do bocal do nebulizador. O uso do clipe nasal pode ajudar o paciente a respirar através da boca.

Tobi<sup>®</sup> deve ser mantido fora do alcance e visão de crianças quando não estiver sendo administrado terapeuticamente sob supervisão apropriada de um adulto.

As instruções básicas para administração de Tobi<sup>®</sup> são:

### **Preparação**

1. Lave as mãos muito bem com água e sabão e seque-as completamente.
2. Conecte uma extremidade do tubo à saída de ar do compressor. O tubo deve se encaixar confortavelmente. Plugue o compressor a uma tomada.
3. Remova uma ampola individual de Tobi<sup>®</sup>; separe-a de qualquer ampola que esteja presa puxando-a delicadamente pelas abas inferiores.
4. Coloque o nebulizador PARI LC PLUS sobre uma toalha ou papel seco e limpo.
5. Remova a parte superior do nebulizador da parte inferior girando e então levantando para retirar. Coloque a parte superior do nebulizador sobre uma toalha ou papel limpo. Coloque a parte inferior do nebulizador sobre a toalha.
6. Abra a ampola segurando a aba inferior com uma mão e torcendo a parte superior da ampola com a outra mão. Tome cuidado para não apertar a ampola até que esteja pronto para esvaziar seu conteúdo na parte inferior do nebulizador.
7. Aperte todo o conteúdo da ampola na parte inferior do nebulizador.
8. Recoloque a parte superior do nebulizador.
9. Prenda o bocal à saída do nebulizador. Então, empurre firmemente a tampa da válvula inspiratória na inserção do nebulizador.
10. Prenda o tubo de conexão proveniente do compressor à parte inferior do nebulizador, garantindo que o nebulizador seja mantido na posição vertical. Pressione a tubulação na entrada de ar firmemente.

### **Tratamento com Tobi<sup>®</sup>**

1. Ligue o compressor.
2. Verifique se existe uma névoa uniforme saindo do bocal. Se não houver nenhuma névoa, verifique todas as conexões de tubos e confirme se o compressor está funcionando apropriadamente.
3. Sente ou fique em pé em uma posição que permita respirar normalmente.
4. Coloque o bocal entre os dentes e sobre a língua, e respire normalmente somente através da boca. O uso de cliques nasais pode ajudar a respirar através da boca e não pelo nariz. Não bloqueie o fluxo de ar com a língua.
5. Continue o tratamento até que a solução de Tobi<sup>®</sup> tenha sido nebulizada e não haja mais produção de nenhuma névoa. Pode haver um som de crepitação quando a parte inferior do nebulizador está vazia. Todo o tratamento com Tobi<sup>®</sup> deve durar aproximadamente 15 minutos até ser finalizado.

Nota: Em caso de interrupção ou necessidade de tossir, ou descansar durante o tratamento, desligue o compressor para não desperdiçar a medicação. Ligue o compressor novamente quando estiver pronto para continuar a terapia.

6. Limpe e desinfete o nebulizador após finalizar a terapia conforme as instruções do fabricante.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **Resumo do perfil de segurança**

O perfil de segurança de Tobi<sup>®</sup> foi avaliado em dois estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo (conduzidos em paralelo) e em dois estudos sequenciais abertos de acompanhamento. Em todos os quatro estudos, os pacientes receberam a droga de estudo duas vezes por dia, em ciclos de 28 dias com a droga/28 dias sem a droga. Nos



estudos duplo-cegos, os pacientes foram randomizados ao tratamento com Tobí<sup>®</sup> ou placebo. Nos estudos abertos, todos os pacientes receberam Tobí<sup>®</sup>.

Os estudos controlados por placebo envolveram períodos de tratamento de 24 semanas e a duração total das séries de estudo, incluindo os estudos de acompanhamento abertos, foi de 96 semanas. Trezentos e noventa e seis (396) pacientes dos 464 que completaram qualquer um dos dois estudos duplo-cegos de 24 semanas entraram nos estudos de extensão abertos. No total, 313, 264 e 120 pacientes completaram o tratamento com Tobí<sup>®</sup> por 48, 72 e 96 semanas, respectivamente.

Durante esta série de estudos, todos os pacientes receberam a droga de estudo em adição ao tratamento padrão para fibrose cística que foi administrada a critério de seus médicos.

Nos dois estudos clínicos de 24 semanas, paralelos, controlados por placebo, Tobí<sup>®</sup> foi geralmente bem tolerado em 258 pacientes com fibrose cística com idade variando de 6 a 48 anos.

Os eventos adversos relatados mais comumente ( $\geq 10\%$ ) (independentemente da relação com a droga de estudo), juntamente com suas frequências (Tobí<sup>®</sup> vs placebo), nos estudos controlados por placebo foram: tosse (46,1% vs 47,3%), faringite (38,0% vs 39,3%), tosse produtiva (37,6% vs 39,7%), astenia (35,7% vs 39,3%), rinite (34,5% vs 33,6%), dispnéia (33,7% vs 38,5%), pirexia (32,9% vs 43,5%), distúrbio pulmonar (31,4% vs 31,3%), cefaleia (26,7% vs 32,1%), dor torácica (26,0% vs 29,8%), escarro descolorido (21,3% vs 19,8%), hemoptise (19,4% vs 23,7%), anorexia (18,6% vs 27,9%), perda da função pulmonar (16,3% vs 15,3%), asma (15,9% vs 20,2%), vômitos (14,0% vs 22,1%), dor abdominal (12,8% vs 23,7%), disfonia (12,8% vs 6,5%), náusea (11,2% vs 16,0%), e redução de peso (10,1% vs 15,3%).

As únicas reações adversas à droga relatadas significativamente com maior frequência no grupo de tratamento com Tobí<sup>®</sup> em comparação ao grupo de tratamento placebo foram: disfonia (12,8% e 6,5% para os grupos de tratamento com Tobí<sup>®</sup> e placebo, respectivamente) e *tinnitus* (3,1% e 0%, respectivamente). A disfonia foi usualmente leve e ocorreu mais comumente durante o período recebendo a droga.

Todos os episódios de *tinnitus* foram transitórios e foram resolvidos sem a descontinuação do tratamento e não foram associados com a perda auditiva. Os números de pacientes relatando experiências adversas vestibulares, tais como tontura, foram similares nos grupos recebendo Tobí<sup>®</sup> e placebo. Adicionalmente, os estudos duplo-cegos com Tobí<sup>®</sup> não identificaram perda auditiva utilizando testes audiométricos que avaliaram a audição até 8.000 Hz. Na experiência pós-comercialização, pacientes recebendo Tobí<sup>®</sup> relataram perda auditiva. Alguns destes relatos ocorreram em pacientes com tratamento prévio ou concomitante com aminoglicosídeos sistêmicos. Pacientes com perda auditiva frequentemente relataram *tinnitus*.

### Resumo tabulado de reações adversas ao medicamento provenientes de estudos clínicos

A **Tabela 2** compara a incidência de reações adversas ao medicamento provenientes do tratamento, relatadas com uma incidência  $\geq 2\%$  para pacientes recebendo Tobí<sup>®</sup> ou placebo, ocorrendo a uma taxa mais alta no braço recebendo Tobí<sup>®</sup> e avaliadas como relacionadas ao medicamento em  $\geq 1\%$  dos pacientes.

Reações adversas ao medicamento provenientes de estudos clínicos estão listadas de acordo com classes de sistema de órgãos do MedDRA. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas ao medicamento estão classificadas por frequência, com as mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas ao medicamento estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente utilizando a seguinte conversão (CIOMS III) também é fornecida para cada reação adversa ao medicamento: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) muito rara ( $< 1/10.000$ ) incluindo relatos isolados.

**Tabela 2** Reações adversas ao medicamento (ver texto quanto aos critérios)

Classe de Sistema de Órgãos MedDRA	Reação adversa ao medicamento (MedDRA PT; V12.1)	Tobí <sup>®</sup> Estudos de grupo paralelos controlados por placebo (PC-TNDS-002 / PC-TNDS-003)		Categoria de Frequência
		TOBI (n=258) % de pacientes	Placebo (n=262) % de pacientes	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Distúrbio pulmonar	31,4%	31,3%	Muito comum
	Rinite	34,5%	33,6%	Muito comum
	Disfonia	12,8%	6,5%	Muito comum
	Escarro descolorido	21,3%	19,8%	Muito comum

Classe de Sistema de Órgãos MedDRA	Reação adversa ao medicamento (MedDRA PT; V12.1)	Tobi <sup>®</sup> Estudos de grupo paralelos controlados por placebo (PC-TNDS-002 / PC-TNDS-003)		Categoria de Frequência
		TOBI (n=258) % de pacientes	Placebo (n=262) % de pacientes	
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Mal estar	6,2%	5,3%	Comum
Investigações	Perda da função pulmonar	16,3%	15,3%	Muito comum
Distúrbios no ouvido e labirinto	<i>Tinnitus</i>	3,1%	0%	Comum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo	Mialgia	4,7%	2,7%	Comum
Infecções e infestações	Laringite	4,3%	3,3%	Comum

Como a duração da exposição à Tobi<sup>®</sup> aumentou durante os estudos de extensão abertos, a incidência de tosse produtiva e perda da função pulmonar pareceram aumentar; porém, a incidência de disfonia pareceu diminuir. De forma geral, a incidência de eventos adversos relacionados às seguintes Classes de Sistema de Órgãos MedDRA (CSO) reduziu com aumentando a exposição à Tobi<sup>®</sup>: distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais, distúrbios gastrintestinais e distúrbios gerais, e condições do local de administração.

#### Reações adversas ao medicamento de relatos espontâneos e da literatura (frequência não conhecida)

Os seguintes eventos adversos são derivados de experiências pós-comercialização com o Tobi<sup>®</sup> por relatos de casos espontâneos e de casos da literatura. Uma vez que, essas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança suas frequências e, portanto são classificadas como desconhecidas. As reações adversas estão listadas de acordo com as Classes de Sistema de Órgãos MedDRA (CSO). Em cada sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

#### Distúrbios do ouvido e labirinto

Perda auditiva

#### Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Hipersensibilidade, prurido, urticária, *rash*

#### Distúrbios do sistema nervoso

Afonia, disgeusia

#### Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Broncoespasmo, dor orofaríngea, aumento do catarro, dor no peito

#### Distúrbio gerais e alterações no local de administração

Redução do apetite

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm) ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### 10. SUPERDOSE

A dose diária máxima tolerada de Tobi<sup>®</sup> não foi estabelecida. Concentrações séricas de tobramicina podem ser úteis para monitorar a superdose.

A toxicidade aguda deve ser tratada com a retirada imediata de Tobi<sup>®</sup> e testes basais da função renal devem ser realizados.

Na ocasião da ingestão oral acidental de Tobi<sup>®</sup>, a toxicidade sistêmica é improvável, pois a tobramicina é fracamente absorvida por um trato gastrintestinal intacto.

Na ocasião da administração inadvertida de Tobí<sup>®</sup> por via intravenosa, sinais e sintomas de superdose de tobramicina parenterais podem ocorrer, incluindo tontura, *tinnitus*, vertigem, perda de acuidade auditiva de tons altos, desconforto respiratório, bloqueio neuromuscular e danos renais.

Hemodiálise pode ser de ajuda na remoção da tobramicina do organismo.

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

#### **DIZERES LEGAIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

MS – 1.0068.1083

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

#### **Importado por:**

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90

São Paulo – SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

#### **Fabricado por:**

Catalent Pharma Solutions, Woodstock, EUA

® = Marca registrada de Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc.



CDS 26.02.15

2015-PSB/GLC-0737-s

VPS7

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 27/03/2015.**

### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/04/2013	0277289/13-2	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	VP2	300 MG/5ML SOL NEBULIZ CT 14 ENV AL X 4 AMP PE
							NA	VPS2	300 MG/5ML SOL NEBULIZ CT 14 ENV AL X 4 AMP PE
04/09/2013	0838383/13-9	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/09/2013	0838383/13-9	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/09/2013	- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP3	300 MG/5ML SOL NEBULIZ CT 14 ENV AL X 4 AMP PE
							- Interações medicamentosas	VPS3	300 MG/5ML SOL NEBULIZ CT 14 ENV AL X 4 AMP PE
06/03/2014	0163997/14-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2014	0163997/14-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2014	- Dizeres Legais	VP4	300 MG/5ML SOL NEBULIZ CT 14 ENV AL X 4 AMP PE
							- Dizeres Legais	VPS4	300 MG/5ML SOL NEBULIZ CT 14 ENV AL X 4 AMP PE
05/06/2014	0445298/14-4	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/06/2014	0445298/14-4	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/06/2014	- Dizeres Legais	VP4	300 MG/5ML SOL NEBULIZ CT 14 ENV AL X 4 AMP PE
							- Dizeres Legais	VPS4	300 MG/5ML SOL NEBULIZ CT 14 ENV AL X 4 AMP PE
25/09/2014	0798950144	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/09/2014	0798950144	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/09/2014	- Apresentações	VP5	300 MG/5ML SOL NEBULIZ CT 14 ENV AL X 4 AMP PE
							- Apresentações	VPS5	300 MG/5ML SOL NEBULIZ CT 14 ENV AL X 4 AMP PE

04/11/2014	0987976145	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/11/2014	0987976145	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/11/2014	- Quanto de Tobi você deve tomar	VP6	300 MG/5ML SOL NEBULIZ CT 14 ENV AL X 4 AMP PE
							- Método de Administração	VPS6	300 MG/5ML SOL NEBULIZ CT 14 ENV AL X 4 AMP PE
27/03/2015		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/03/2015		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/03/2015	- Quais males este medicamento pode me causar?	VP7	300 MG/5ML SOL NEBULIZ CT 14 ENV AL X 4 AMP PE
							- Cuidados de armazenamento do medicamento - Reações adversas	VPS7	300 MG/5ML SOL NEBULIZ CT 14 ENV AL X 4 AMP PE