

TOBRAZOL

(tobramicina)

Teva Farmacêutica Ltda.
Solução para Nebulização
300 mg / 5 mL



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

TOBRAZOL
tobramicina
60 mg/mL

APRESENTAÇÕES

Embalagem contendo 56 ampolas com 5 mL de solução para inalação por nebulização de uso único, 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 TOBRAZOL (tobramicina) contém:

tobramicina 300 mg

Excipientes: cloreto de sódio, citrato de sódio, ácido sulfúrico*, hidróxido de sódio* e água para injeção.

* excipientes para ajuste do pH da solução para inalação por nebulização.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TOBRAZOL (tobramicina) 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 VEF₁ 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 tobramicina ambulatorialmente (ver Tabela 1) utilizando um Nebulizador Reutilizável PARI LC PLUS com um compressor DeVilbiss® Pulmo-Aide® [1].

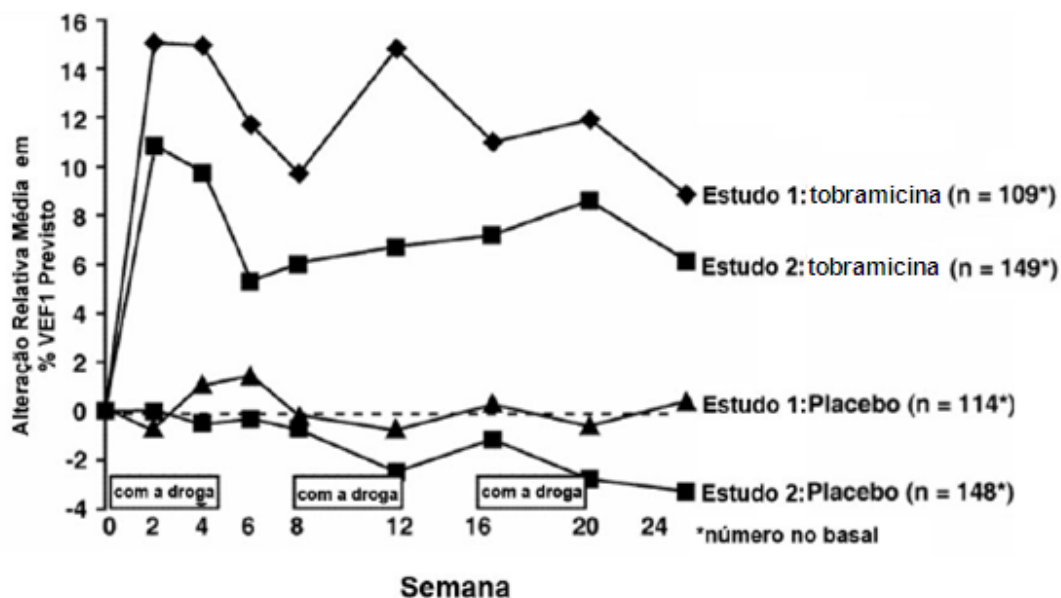
Tabela 1 Dosagem em estudos clínicos

	Ciclo 1		Ciclo 2		Ciclo 3	
	28 dias	28 dias	28 dias	28 dias	28 dias	28 dias
tobramicina n = 258	tobramicina 300 mg 2x/dia + tratamento padrão	Tratamento padrão	tobramicina 300 mg 2x/dia + tratamento padrão	Tratamento padrão	tobramicina 300 mg 2x/dia + tratamento padrão	Tratamento padrão
Placebo n = 262	placebo 2x/dia + tratamento padrão	Tratamento padrão	placebo 2x/dia + tratamento padrão	Tratamento padrão	placebo 2x/dia + tratamento padrão	Tratamento padrão

Todos os pacientes receberam tobramicina ou placebo (salina com 1,25 mg de quinina ou flavorizante) em adição ao tratamento padrão recomendado para pacientes com fibrose cística, que inclui terapia anti-pseudomonas oral e parenteral, β_2 -agonistas, cromolina, esteroides inalados e técnicas de limpeza das vias aéreas. Adicionalmente, aproximadamente 77% dos pacientes estavam sendo tratados concomitantemente com alfa-dornase (Pulmozyme®, Roche) [1].

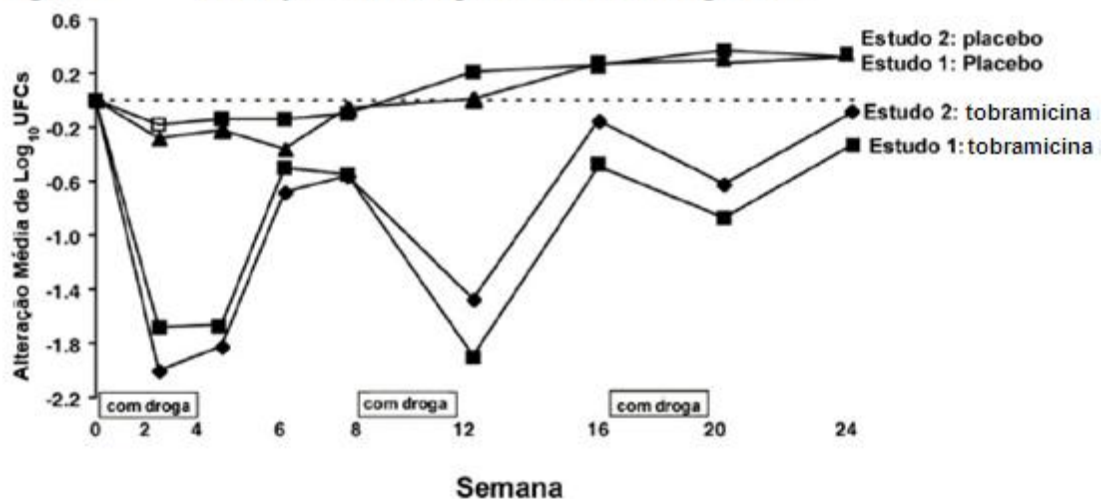
Em cada estudo, pacientes tratados com tobramicina apresentaram melhora significativa na função pulmonar. A melhora foi demonstrada no grupo do Estudo 1 recebendo tobramicina por um aumento médio em % de VEF₁ previsto de cerca de 11% em relação ao basal (Semana 0) durante 24 semanas em comparação com nenhuma alteração média em pacientes com placebo. No Estudo 2, pacientes tratados com tobramicina apresentaram um aumento médio de cerca de 7% na % VEF₁ previsto em comparação com uma redução média de aproximadamente 1% em pacientes recebendo placebo. A Figura 1 demonstra a alteração relativa média em % VEF₁ previsto durante 24 semanas para ambos os estudos. O VEF₁ 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 VEF₁% previsto a partir do basal



Em cada estudo, a terapia com tobramicina resultou em uma redução significativa no número de unidades formadoras de colônias (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 [1].

Figura 2 Alteração absoluta a partir do basal em log₁₀ UFCs



Os pacientes tratados com tobramicina foram hospitalizados por uma média de 5,1 dias em comparação com 8,1 dias para pacientes recebendo placebo. Os pacientes tratados com tobramicina 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 tobramicina e 53% dos pacientes recebendo placebo foram tratados com antibióticos anti-pseudomonas parenterais [1].

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

A taxa de declínio da função pulmonar foi significativamente mais baixa após início da terapia com tobramicina do que aquela observada entre pacientes recebendo placebo durante o período de tratamento randomizado duplo-cego. Os valores de função



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

pulmonar média foram mantidos acima daqueles observados no início da terapia com tobramicina (com uma alteração relativa de 4,7% no % VEF₁ 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 tobramicina (p=0,0001) [2].

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 tobramicina foi realizado. Os ratos foram expostos à tobramicina 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 células 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 ≥ 40 mg/kg/dia foram severamente tóxicas matematicamente a coelhos fêmea (p.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 (p.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 da 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 tobramicina em dois estudos clínicos não afetou a susceptibilidade 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 ≥ 16 mg/mL foi de 13,4% no início e de 23,2% no final de 6 meses de terapia intermitente com tobramicina.

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 susceptibilidade *in vitro* e resultados clínicos com a terapia com tobramicina não é clara.

Estudos clínicos com tobramicina 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 tobramicina. Quatro pacientes recebendo tobramicina que iniciaram o estudo clínico com isolados de *P. aeruginosa* apresentando valores de CIM ≥ 128 µg/mL não apresentaram uma melhora em VEF₁ ou uma redução da densidade bacteriana no escarro. No entanto, sete dos 13 pacientes nos estudos controlados por placebo que adquiriram isolados com CIM ≥ 128 µg/mL enquanto usavam tobramicina 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 ≥ 128 µg/mL no basal, os valores de CIM de tobramicina aumentaram ligeiramente a cada 3 ciclos adicionais de terapia com tobramicina, mas esta alteração foi um preditor ruim de resposta de função pulmonar. Durante toda a duração de 96 semanas do estudo, CIM₅₀ de tobramicina para *P. aeruginosa* aumentou de 1 para 2 µg/mL e CIM₉₀ aumentou de 8 para 32 µg/mL.

Testes de Susceptibilidade

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



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Os objetivos de susceptibilidade 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 causar, respectivamente, supressão de crescimento e atividade bactericida para *P. aeruginosa*. Em estudos clínicos controlados, 97% dos pacientes recebendo tobramicina (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 tobramicina 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 tobramicina seja resultado da absorção pulmonar da fração de dose aplicada aos pulmões, pois a tobramicina não é absorvida em nenhuma extensão apreciável quando administrada por via oral. A biodisponibilidade da tobramicina 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 da tobramicina, a concentração média de tobramicina no escarro foi de 1,237 µg/g (faixa: 35 à 7,417 µg/g). A tobramicina não se acumula no escarro; após 20 semanas de terapia com tobramicina, 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 tobramicina por pacientes com FC foi de 0,95 µg/mL (faixa: abaixo do limite de quantificação [BLQ] - 3,62 µg/mL). Após 20 semanas de terapia com tobramicina a concentração de tobramicina sérica média 1 hora após a administração foi de 1,05 µg/mL (faixa: BLQ - 3,41 µg/mL).

Distribuição

Após administração de tobramicina, a tobramicina permanece concentrada primariamente nas vias aéreas. A ligação de tobramicina à 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 tobramicina foi de 3 horas em pacientes com fibrose cística.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A tobramicina é contraindicada 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 tobramicina durante estudos clínicos.

Na experiência pós-comercialização, pacientes recebendo tobramicina 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 TOBRAZOL (tobramicina) 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 apresentam um risco aumentado de disfunção auditiva.

Se um paciente relatar *tinnitus* ou perda auditiva durante a terapia com TOBRAZOL, o médico deverá 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.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

A nefrotoxicidade não foi observada durante os estudos clínicos com tobramicina. Deve-se ter cautela ao prescrever TOBRAZOL 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 TOBRAZOL, a terapia com TOBRAZOL deve ser descontinuada até que a concentração sérica atinja níveis abaixo de 2 µg/mL.

Em pacientes com função renal normal tratados com TOBRAZOL, 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 a tobramicina. O broncoespasmo deve ser tratado apropriadamente.

Disfunção Neuromuscular

Deve-se ter cautela ao prescrever TOBRAZOL 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.

Gravidez

Não existem dados adequados sobre o uso de TOBRAZOL administrado por inalação por mulheres grávidas.

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

O tratamento com TOBRAZOL durante a gravidez deve ser realizado somente se os benefícios à mãe se sobrepuserem aos riscos ao feto ou bebê. As pacientes que usarem TOBRAZOL durante a gravidez ou que ficarem grávidas enquanto estiverem utilizando TOBRAZOL 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 TOBRAZOL 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 a tobramicina. Alguns diuréticos podem aumentar a toxicidade a aminoglicosídeos pela alteração de concentrações do antibiótico no soro e tecido. TOBRAZOL (tobramicina) não deve ser administrado concomitantemente com ácido etacrínico, furosemida, ureia ou manitol intravenoso.

O uso concomitante e/ou sequencial de TOBRAZOL com outras drogas com potencial neurotóxico, nefrotóxico ou ototóxico deve ser evitado.

Ausência de Interações

Em estudos clínicos com tobramicina, pacientes utilizando tobramicina concomitantemente com alfa-dornase, β-agonistas, corticosteroides inalados, outros antibióticos anti-pseudomonas ou aminoglicosídeos parenterais demonstraram perfis de experiências adversas similares à população de estudo como um todo.

Incompatibilidades

TOBRAZOL não deve ser diluído ou misturado com outras medicações no nebulizador.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

TOBRAZOL (tobramicina) deve ser armazenado sob refrigeração (entre 2° C e 8° C) e não deve ser congelado.

Não expor as ampolas de TOBRAZOL à luz intensa.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

TOBRAZOL não deve ser utilizado se a solução estiver turva ou com partículas, ou após o prazo de validade impresso na ampola.

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

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas: A solução de TOBRAZOL é ligeiramente amarelada. Pode ocorrer ligeira variação de cor com o passar do tempo, entretanto a mudança de cor não indica qualquer alteração na qualidade do produto, desde que seja armazenado nas condições recomendadas.

Após aberta a ampola deverá ser utilizada imediatamente, não podendo ser armazenada para uso posterior.

Após aberto TOBRAZOL (tobramicina) pode ser armazenado em temperatura inferior a 25°C, no envelope de alumínio aberto ou fechado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

TOBRAZOL (tobramicina) deve ser utilizado somente para inalação oral, e não deve ser administrado por nenhuma outra via.

A dose de TOBRAZOL 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. TOBRAZOL 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 a seis horas.

A segurança e eficácia não foram demonstradas em pacientes abaixo de 6 anos de idade, pacientes com VEF₁ (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 tobramicina.

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 tobramicina 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 tobramicina em pacientes após transplante de órgãos.

Método de Administração

TOBRAZOL é fornecido em ampolas plásticas de dose única, prontas para o uso; cada ampola contém 300 mg de tobramicina. As ampolas são fornecidas em envelope laminado. TOBRAZOL é administrado por inalação durante um período de aproximadamente 15 minutos, utilizando um nebulizador reutilizável PARI LC PLUS com um compressor adequado. Compressores adequados são aqueles que, quando conectados ao nebulizador PARI LC PLUS, aplicam uma taxa de 4-6 L/min e/ou contrapressão de 110-217 kPa. O uso de tobramicina 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, TOBRAZOL.

Modo de Uso e Manuseio

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

TOBRAZOL não deve ser diluído ou misturado com outros medicamentos no nebulizador. TOBRAZOL 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.

TOBRAZOL deve ser mantido fora do alcance e visão de crianças quando não estiver sendo administrado terapêuticamente sob supervisão apropriada de um adulto.

As instruções básicas para administração de TOBRAZOL são:



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

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. Separe cuidadosamente uma ampola plástica de TOBRAZOL.
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 a levante para retirar. Coloque a parte superior do nebulizador sobre a toalha/papel e coloque a parte inferior do nebulizador sobre a toalha/papel na posição vertical.
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 TOBRAZOL

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 TOBRAZOL tenha sido nebulizada e não haja mais produção de nenhuma névoa. Pode haver um som de crepitação quando a parte inferior do nebulizador estiver vazia. Todo o tratamento com TOBRAZOL 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 tobramicina 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 ao 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 tobramicina ou placebo. Nos estudos abertos, todos os pacientes receberam tobramicina.

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 tobramicina 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, a tobramicina foi geralmente bem tolerada em 258 pacientes com fibrose cística, com idade variando entre 6 à 48 anos.

Os eventos adversos relatados mais comumente ($\geq 10\%$) (independentemente da relação com a droga de estudo), juntamente com suas frequências (tobramicina 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%), dispneia (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 de 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 tobramicina em comparação ao grupo de tratamento com placebo foram: disfonia (12,8% e 6,5% para os grupos de tratamento com tobramicina 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 tobramicina e placebo. Adicionalmente, os estudos duplo-cegos com tobramicina não identificaram perda auditiva utilizando testes audiométricos que avaliaram a audição até 8.000 Hz.



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Na experiência pós-comercialização, pacientes recebendo tobramicina 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 tobramicina ou placebo, ocorrendo a uma taxa mais alta no braço recebendo tobramicina, 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)	tobramicina Estudos de grupos paralelos controlados por placebo (PC-TNDS-002 / PC-TNDS-003)		Categoria de Frequência
		tobramicina (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
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 tobramicina 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 o aumento da exposição à tobramicina: distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais; distúrbios gastrointestinais; e distúrbios gerais e condições do local de administração.

Reações adversas ao medicamento de relatos espontâneos

As reações adversas relatadas espontaneamente, apresentadas abaixo, foram relatadas voluntariamente e nem sempre é possível estabelecer a frequência ou uma relação causal à exposição ao medicamento de forma confiável.

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



TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A dose diária máxima tolerada de TOBRAZOL (tobramicina) 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 TOBRAZOL e testes basais da função renal devem ser realizados.

Na ocasião da ingestão oral acidental de TOBRAZOL, a toxicidade sistêmica é improvável, pois a tobramicina é fracamente absorvida por um trato gastrointestinal intacto.

Na ocasião da administração inadvertida de TOBRAZOL 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

Reg MS n°: 1.5573.0026

Farm. Resp.: Mônica Riyoko Nekozuka - CRF-SP n° 16.970

Fabricado e embalado por:

Ivax Pharmaceutical UK Limited
Aston Lane North - Whitehouse Vale Industrial Estate
Preston Brook - Runcorn
Cheshire - WA7 3 FA - Reino Unido

Importado e distribuído por:

Teva Farmacêutica Ltda.
R. Mota Pais, 471B
São Paulo - SP
CNPJ n° 05.333.542/0001-08

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

Atendimento ao consumidor:

SAC Teva 0800-777-8382

Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho.





TEVA FARMACÊUTICA LTDA. - BRASIL.

Anexo B
Histórico de Alteração para a 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 expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/10/2014	-	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	-	BU_01	300 MG / 5ML SOL INAL CT 14 ENV AL X 4 AMP PLAS TRANS X 5 ML