

TOBI

tobramicina

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

TOBI (tobramicina) é uma solução para inalação apresentado em caixas com 56 unidades, sendo 14 envelopes de alumínio flexível contendo em cada um 4 ampolas de polietileno de baixa densidade de 5 mL de uso único. As 56 unidades são suficientes para o ciclo de 28 dias de tratamento.

USO ADULTO

USO PEDIÁTRICO acima de 6 anos

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de uso unitário de 5 mL contém 300 mg de tobramicina e 11,25 mg de cloreto de sódio em água estéril para injeção.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

TOBI é uma solução de tobramicina formulada para inalação. Quando inalada, a tobramicina concentra-se nas vias aéreas. **TOBI** é indicado para o tratamento de pacientes portadores de fibrose cística com infecções broncopulmonares causadas por *P. aeruginosa*. A segurança e a eficácia não foram demonstradas em pacientes com idade inferior a 6 anos, pacientes com FEV₂ (volume expiratório forçado) previsto <25% ou >75%, ou pacientes colonizados com *Burkholderia cepacia*.

Os estudos clínicos mostraram eficácia para prevenção de exacerbação de infecções respiratórias e melhora da performance ventilatória em pacientes com fibrose cística e colonização de via aérea por *P. aeruginosa* e não para tratamento de infecção sintomática de vias aéreas como pneumonias, bronquite exacerbada e outras.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

TOBI é especialmente formulado para a administração por inalação. Contém tobramicina, uma molécula polar catiônica que não atravessa membranas epiteliais prontamente. A biodisponibilidade de **TOBI** pode variar por causa das diferenças individuais na efetividade da inalação e na doença das vias aéreas. Após a inalação com **TOBI**, a tobramicina permanece concentrada primariamente nas vias aéreas.

Microbiologia

A tobramicina é um antibiótico aminoglicosídeo produzido pelo *Streptomyces tenebrarius*. Ele atua primariamente desorganizando a síntese protéica, causando alteração na permeabilidade da membrana celular, perturbação progressiva do envelope (estrutura) celular e finalmente a morte celular.

A tobramicina possui atividade *in-vitro* contra uma grande variedade de organismos gram-negativos incluindo *Pseudomonas aeruginosa*. É bactericida em concentrações iguais ou levemente maiores do que as concentrações inibitórias.

Teste de suscetibilidade

Uma única amostra de escarro de um paciente com fibrose cística pode conter múltiplos morfotipos de *Pseudomonas aeruginosa* e cada morfotipo pode ter um nível diferente de suscetibilidade a tobramicina. O tratamento por 6 meses com **TOBI** em dois estudos clínicos não afetou a suscetibilidade da maioria dos isolados de *Pseudomonas aeruginosa* testados. Entretanto, observaram-se concentrações mínimas inibitórias (CMI) aumentadas em alguns pacientes. A significância clínica desta informação não foi claramente estabelecida no tratamento da *P. aeruginosa* em pacientes com fibrose cística.

Os métodos de testes de suscetibilidade antimicrobiana *in-vitro* usados para a terapia parenteral com tobramicina podem ser usados para monitorar a suscetibilidade da *P. aeruginosa* isolada de pacientes com fibrose cística. Os resultados devem ser relatados ao médico se observar diminuição da suscetibilidade.

Os *breakpoints* de suscetibilidade estabelecidos para administração parenteral de tobramicina não se aplicam à administração em forma de aerossol de **TOBI**. A relação entre os resultados dos testes de suscetibilidade *in-vitro* e resultado clínico da terapia com **TOBI** não é claro.

FARMACOCINÉTICA

Concentrações no escarro

Dez minutos após a inalação da primeira dose de 300 mg de **TOBI**, a concentração média de tobramicina no escarro foi de 1.237 µg/g (variando de 35 a 7,414 µg/g). A tobramicina não se acumulou no escarro, após 20 semanas em regime de terapia com **TOBI**, a concentração média de tobramicina no escarro aos 10 minutos após a inalação foi de 1,154 µg/g (variando de 39 a 8.085 µg/g). Observou-se uma alta variabilidade da concentração da tobramicina no escarro. Duas horas após a inalação, as concentrações no escarro declinaram para aproximadamente 14% dos níveis de tobramicina aos 10 minutos após a inalação.

Concentrações séricas

A concentração média de tobramicina sérica uma hora após inalação de doses únicas de 300 mg de **TOBI** por pacientes com fibrose cística foi de 0,95 µg/mL. Após 20 semanas em regime de terapia com **TOBI**, a concentração sérica média de tobramicina uma hora após a dosagem foi de 1,05 µg/mL.

Eliminação

A meia vida de eliminação da tobramicina do soro é aproximadamente 2 horas após administração intravenosa (IV). Assumindo que a tobramicina absorvida da inalação comporte-se de maneira semelhante à administração IV, a tobramicina absorvida sistemicamente é eliminada principalmente por filtração glomerular. A tobramicina não absorvida após administração de **TOBI**, é provavelmente eliminada primariamente no escarro expectora.

CONTRA-INDICAÇÕES

Os aminoglicosídeos podem causar dano fetal quando administrados a mulher grávida. Eles cruzam a placenta, e estreptomicina foi associada a vários relatos de surdez congênita bilateral, total e irreversível em pacientes pediátricos expostos *in útero*.

Pacientes que usarem **TOBI** durante a gravidez ou ficarem grávidas enquanto tomarem **TOBI** devem ser avisados sobre o risco potencial do feto.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Testes Laboratoriais

Audiogramas: os estudos clínicos de não identificarem perda de audição usando testes audiométricos que avaliaram a audição até 8000 Hz. **Os médicos devem considerar fazer um audiograma para pacientes que mostraram alguma evidência de distúrbio auditivo, ou que tenham risco aumentado de distúrbio auditivo.** Ruído nos ouvidos pode ser um sintoma sentinela de ototoxicidade e em consequência o início deste sintoma justifica cuidado.

Concentrações séricas: em pacientes com função renal normal tratados com **TOBI**, as concentrações de tobramicina são de aproximadamente 1µg/mL uma hora após a administração e não exigiram monitoramento de rotina. As concentrações de tobramicina em pacientes com distúrbios renais ou pacientes tratados com tobramicina parenteral concomitantemente devem ser monitoradas segundo critério médico.

Função renal: os estudos clínicos de **TOBI** não revelaram qualquer desequilíbrio na porcentagem de pacientes do grupo **TOBI** e do grupo placebo que tiveram pelo menos um aumento de 50% da linha base de creatinina sérica. As análises laboratoriais de urina e função renal devem ser realizadas segundo critério médico.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nos estudos clínicos de **TOBI**, os pacientes tomando **TOBI** concomitantemente com dornase alfa (PULMOZYNE®, Genentech), β-agonistas, corticosteróides inalantes, outros antibióticos anti-pseudomonas, ou aminoglicosídeos parenterais, demonstraram perfis de experiência adversas similares ao estudo da população como um todo.

O uso concorrente ou seqüencial de **TOBI** com outros medicamentos com potencial neurotóxico ou ototóxico deve ser evitado. Alguns diuréticos podem aumentar a toxicidade do aminoglicosídeo por alterarem as concentrações do antibiótico no soro e tecido. **TOBI** não deve ser administrado concomitantemente com ácido etacrínico, furosemida, uréia ou manitol.

Carcinogênese, Mutagênese e Enfraquecimento da Fertilidade.

Um estudo toxicológico de inalação em ratos de 2 anos para avaliar o potencial carcinogênico de **TOBI** está em andamento. **TOBI** foi avaliado para genotoxicidade numa série de testes *in-vivo* e *in-vitro*. O teste de reversão bacteriana Ames realizado com 5 cepas testes dói incapaz de mostrar um aumento significativo nas reversões com ou sem a ativação metabólica em todas as cepas. A tobramicina foi negativa no linfoma de camundongo seguido do ensaio de mutação, não induziu aberrações cromossômicas em células do ovário de hamster Chinês e foi negativa no teste micronuclear em camundongos. A administração subcutânea de até 100 mg/Kg de tobramicina não afetou o acasalamento nem causou enfraquecimento da fertilidade em ratos machos ou fêmeas.

Gravidez

Categoria D para efeitos teratogênicos – gravidez. Não se conduziram estudos toxicológicos de reprodução com **TOBI**. Entretanto, a administração subcutânea de tobramicina em doses de 100 ou 200 mg/Kg/dia durante organogênese não foi

teratogênica em ratos ou coelhos, respectivamente. Doses de tobramicina > 40 mg/Kg/dia foram gravemente tóxicas matematicamente a coelhos impedindo a análise de teratogenicidade. Os aminoglicosídeos podem causar dano fetal (exemplo surdez congênita) quando administrados a uma mulher grávida. A ototoxicidade não foi avaliada nos descendentes durante os estudos não clínicos toxicológicos de reprodução com a tobramicina. Se **TOBI** for usado durante a gravidez ou se a paciente engravidar enquanto estiver tomando **TOBI**, a paciente deve ser avisada do potencial de dano ao feto.

Mães amamentando

Não se sabe se **TOBI** alcança concentrações suficientes após a administração por inalação para ser excretado no leite materno humano. Por causa do potencial de ototoxicidade e nefrotoxicidade em lactantes, deve-se decidir entre a amamentação ou descontinuar **TOBI**.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de **TOBI** não foram estudadas em pacientes com menos de 6 anos.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

TOBI deve ser armazenado sob refrigeração a 2-8° C. **TOBI** não deve ser usado se a solução estiver turva ou com partículas ou após o prazo de validade impresso na ampola quando guardado sob refrigeração.

Não expor as ampolas de **TOBI** à luz intensa. A solução da ampola é ligeiramente amarelada, mas pode tornar-se escura com o tempo se não for armazenada sob refrigeração; entretanto, a mudança de cor não indica qualquer mudança na qualidade do produto desde que ele esteja sendo armazenado nas condições recomendadas.

POSOLOGIA

A dose recomendada para adultos e crianças acima de 6 anos é de uma ampola de uso único (300 mg) administrada duas vezes ao dia por 28 dias. A dosagem não é ajustada por peso. Todos os pacientes devem tomar a mesma dose de 300 mg duas vezes ao dia. As doses devem ser tomadas ao redor de cada 12 horas. Não devem ser tomadas em intervalos menores do que 6 horas.

TOBI é administrado duas vezes ao dia por períodos alternados de 28 dias. Após 28 dias de terapia, os pacientes devem parar a terapia pelos próximos 28 dias e então recomeçar o ciclo de 28 dias com / 28 dias sem a terapia.

TOBI não é para administração subcutânea, intravenosa ou intratecal. Não misturar **TOBI** com alfa-dornase (PULMOZYNE®, Genentech) no nebulizador. Se outros medicamentos estão sendo utilizados, a ordem de administração recomendada é: primeiro o broncodilatador seguido da fisioterapia do peito, depois outros medicamentos inalados e finalmente **TOBI**.

INSTRUÇÕES DE USO

A administração de **TOBI** é por inalação. **TOBI** é formulado especificamente para ser utilizado pelo nebulizador reutilizável **PARI LC PLUS®** e compressor **De Vilbiss Pulmo-Aide®**.

TOBI não deve ser diluído ou misturado com *dornase alfa* (PULMOZYNE[®], Genentech) no nebulizador. Pacientes utilizando múltipla terapia foram instruídos a tomá-la primeiro, seguida pelo **TOBI**.

Modo de usar:

1. Lavar as mãos vigorosamente com água e sabão;
2. Separar cuidadosamente uma ampola plástica e manter as demais sob refrigeração;
3. Disponha as partes do nebulizador sobre uma toalha limpa de pano ou papel: copo do nebulizador, bocal tampa da válvula inspiratória, tubo;
4. Remover a parte superior do copo do nebulizador desenroscando no sentido anti-horário. Colocá-lo de pé sobre a toalha limpa;
5. Conectar o final do tubo a saída do compressor de ar. O tubo deve adaptar-se bem justo. Conectar o compressor a rede elétrica;
6. Abrir a ampola de **TOBI** segurando o fundo da tira com uma mão e girando a parte de cima com a outra. Cuidadosamente, não apertar a ampola até esteja pronto para esvaziar seu conteúdo no copo do nebulizador;
7. Comprimir a ampola para que TODO o seu conteúdo seja transferido ao copo do nebulizador;
8. Recolocar a tampa do nebulizador. Nota: alinhar o semicírculo dentro do nebulizador para que esteja em frente à saída do nebulizador;
9. Adaptar o bocal a saída do nebulizador. Empurrar firmemente a tampa da válvula inspiratória no lugar certo na tampa do nebulizador. A válvula adapta-se de modo justo;
10. Conectar firmemente o final livre do tubo a entrada de ar no fundo do nebulizador assegurando que este fique sempre em pé.

Tratamento com TOBI

11. Ligar o compressor;
12. Checar uma névoa no bocal. Se não ocorrer, checar todas as conexões e confirmar se o compressor está funcionando apropriadamente;
13. Sentar em posição ereta ou permanecer em pé para poder respirar normalmente;
14. Colocar o bucal entre os dentes e o alto da língua e respirar normalmente, somente pela boca. O uso de *clips* nasais pode auxiliar a respirar pela boca e não pelo nariz. Não bloquear o fluxo de ar com a língua;
15. Continuar o tratamento até acabar toda a solução de **TOBI** e não houver mais névoa sendo produzida. O nebulizador pode fazer um barulho quando o copo esvaziar. O tratamento inteiro pode demorar cerca de 15 minutos para se completar. Nota: se houver interrupção, necessidade de tossir ou descansar durante o tratamento, desligue o compressor para economizar a medicação e retorne a ligá-lo quando estiver pronto para continuar a terapia;
16. A seguir, limpar e desinfetar o nebulizador após completar a terapia.

Limpeza do nebulizador

Após cada tratamento, limpar vigorosamente todas as partes do nebulizador para reduzir o risco de infecção, doenças ou ferimentos por contaminação. Nunca use o nebulizador com o tubo entupido. Se ocorrer entupimento a névoa não é produzida o que altera a eficácia do tratamento. Troque o tubo se ocorrer entupimento.

1. Remover o tubo do nebulizador e desmontar as partes;
2. Lavar todas as partes (exceto o tubo) com água morna e detergente líquido;
3. Enxaguar abundantemente com água morna e chacoalhar para retirar toda a água;
4. Secar com ar ou colocar as partes sobre um tecido seco e limpo (sem remendos). Remontar o nebulizador quando seco. Guardar;
5. Pode-se lavar todas as partes do nebulizador em máquina de lavar pratos (exceto o tubo). Colocar todas as partes na cesta da máquina de lavar pratos e lavar a máquina. Retirar e secar as partes quando o ciclo estiver terminado.

Desinfecção do nebulizador

O nebulizador é para uso pessoal. Não emprestá-lo para outras pessoas. O nebulizador deve ser regularmente desinfetado. Não desinfetá-lo pode levar a doenças graves ou fatais.

1. Limpar o nebulizador como descrito acima. Dia sim, dia não, colocar de molho todas as partes (exceto o tubo) numa solução de 1 parte de vinagre branco destilado e 3 partes de água potável quente por 1 hora. Esta solução pode substituir os desinfetantes do equipamento como *Contol III*®. Enxaguar todas as partes abundantemente com água morna e secar com tecido limpo sem remendos. Desprezar a solução de vinagre após o uso.
2. As partes do nebulizador (exceto o tubo) também podem ser desinfetadas por ebulição delas em água por 10 minutos. Secar as partes em tecido limpo sem remendos.

Uso e cuidados com o compressor Pulmo-Aide®.

Seguir as instruções do fabricante para uso e cuidados com o compressor.

1. Troca de filtros: deve ser efetuada a cada 6 meses, ou antes, se o filtro tornar-se completamente de cor cinza;
2. Limpeza do compressor: com o aparelho desligado, desconectar da energia, limpar com um pano limo e úmido para mantê-lo livre de poeira. Não submergir o compressor em água.

REAÇÕES ADVERSAS

TOBI foi geralmente bem tolerado durante dois estudos clínicos realizados com 258 pacientes portadores de fibrose cística variando de 6 a 48 anos. Eles receberam **TOBI** em períodos alternados de 28 dias com e 28 dias sem a medicação em adição às suas terapias de fibrose cística padrões, por um total de 24 semanas.

As experiências adversas mais significativamente relatadas por pacientes tratados com **TOBI** foram alterações da voz e ruído no ouvido. Dentre eles, 33 pacientes (13%) relataram alterações da voz quando comparados a 17 pacientes (7%) com placebo. A alteração da voz foi mais comum nos períodos com o medicamento.

Durante os estudos, 8 pacientes do grupo **TOBI** (3%) relataram ruído no ouvido quando comparados aos pacientes com placebo. Todos os episódios foram transientes, resolvidos sem a descontinuação do regime de tratamento com **TOBI** e não foram associados com perda de audição em audiogramas. O ruído no ouvido é um dos sintomas sentinelas de toxicidade coclear e pacientes com este sintoma devem ser cuidadosamente monitorados

para perda de audição de alta frequência. O número de pacientes relatando experiências adversas vestibulares como tonturas foram similares nos grupos de placebo e **TOBI**.

9 pacientes (3%) do grupo **TOBI** e 9 pacientes (3%) do grupo placebo apresentaram aumento de creatinina sérica de pelo menos 50% acima da linha de base. Em todos os 9 pacientes do grupo **TOBI** a creatinina diminuiu na próxima visita. A tabela 1 lista a porcentagem de pacientes com experiências adversas emergentes em >5% dos pacientes durante os estudos de fase III.

Tabela 1
Porcentagem de pacientes com experiências adversas emergentes de tratamento com TOBI ocorridas em >5% dos pacientes.

	TOBI (n=258) %	Placebo (n=262) %
Aumento da tosse	46,1	47,3
Faringite	38,0	39,3
Aumento de escarro	37,6	39,7
Astenia	35,7	39,3
Rinite	34,5	33,6
Dispnéia	33,7	38,5
Febre ¹	32,9	43,5
Doença pulmonar	31,4	31,3
Dor de cabeça	26,7	32,1
Dor no peito	26,0	29,8
Descoloração do escarro	21,3	19,8
Hemoptise	19,4	23,7
Anorexia	18,6	27,9
Diminuição da doença pulmonar ²	16,3	15,3
Asma	15,9	20,2
Vômitos	14,0	22,1
Dor abdominal	12,8	23,7
Alteração da voz	12,8	6,5
Náusea	11,2	16,0
Perda de peso	10,1	15,3
Dor	8,1	12,6
Sinusite	8,1	9,2
Dor de ouvido	7,4	8,8
Dor nas costas	7,0	8,0
Sangramento nasal	7,0	6,5
Alteração do paladar	6,6	6,9
Diarréia	6,2	10,3
Mal estar	6,2	5,3
Infecção do trato respiratório superior	5,8	8,0
Tontura	5,8	7,6
Hiperventilação	5,4	9,9
Erupção cutânea (<i>rash</i>)	5,4	6,1

¹. Inclui relatos subjetivos de febre

². Inclui relatos de redução em testes de função pulmonar ou volume pulmonar em radiografias do peito associados com doença intercorrente ou administração da droga no estudo.

Restrições ou cuidados que devem ser considerados

Deve-se tomar cuidado quando prescrever **TOBI** a pacientes com disfunções renais, auditivas, vestibulares ou neuromuscular, conhecida ou sob suspeita. Pacientes recebendo terapia aminoglicosídea parenterais concomitantes devem ser monitorados como clinicamente apropriado.

Ototoxicidade

Ototoxicidade, quando medida por reclamações de perda de audição ou por avaliações audiométricas, não ocorreram com a terapia com **TOBI** durante os estudos clínicos. Entretanto, ruído no ouvido transiente ocorreu em 8 pacientes tratados com **TOBI** versus pacientes tratados com placebo nos estudos clínicos. O ruído no ouvido é um sintoma de ototoxicidade e por isso o início deste sintoma justifica cuidado. **Na experiência pós-marketing, alguns pacientes recebendo TOBI e extensa administração de aminoglicosídeos parenterais, previa ou concomitantemente, relataram perda de audição.** A ototoxicidade, manifestada como toxicidade auditiva e vestibular, foi relatada com aminoglicosídeos parenterais. A toxicidade vestibular pode ser manifestada como vertigem, ataxia ou tontura.

Nefrotoxicidade

A nefrotoxicidade não foi observada durante os estudos clínicos com **TOBI**, mas tem sido associada com aminoglicosídeos como classe. Se ocorrer nefrotoxicidade em um paciente recebendo **TOBI**, a terapia com tobramicina deve ser descontinuada até as concentrações séricas caírem abaixo de 2 µg/mL.

Distúrbios musculares

TOBI deve ser cuidadosamente usado em pacientes com distúrbios musculares como miastenia grave ou doença de Parkinson, uma vez que os aminoglicosídeos podem agravar a fraqueza muscular devido a um efeito do tipo curare potencial na função neuromuscular.

Broncoespasmo

O broncoespasmo pode ocorrer com a inalação de **TOBI**. Nos estudos clínicos, as alterações na FEV₁ medidas após a dose inalada foram similares nos grupos placebo e **TOBI**. O broncoespasmo pode ser tratado de forma medicamente apropriada.

SUPERDOSE

Sinais e sintomas de toxicidade aguda de superdosagem de tobramicina I.V podem incluir tontura, ruído no ouvido, vertigem, perda da acuidade auditiva de alta frequência, dificuldade respiratória e bloqueio neuromuscular. A administração por inalação resulta em baixa biodisponibilidade sistêmica da tobramicina. As concentrações séricas da tobramicina podem auxiliar na monitoração da superdosagem.

Em todos os casos de suspeita de superdosagem o médico deve contatar qualquer dos Centros de Informação Toxicológica para informação sobre o tratamento efetivo. No caso de qualquer superdosagem, deve-se considerar a possibilidade de interação medicamentosa com alterações na disposição da droga.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Lote, data de fabricação e data de validade: vide rótulo.

Reg. M.S. 1.2576.0017.001-4

Farm. Resp.: Dr. Ademir Tesser - CRF-SP n.º 14.570

Fabricado para Novartis Pharmaceuticals Corporation

New York, 10901 Estados Unidos

Por Catalent Pharma Solutions, Inc.

Woodstock, IL, 60098

Importado por United Medical

Av. dos Imarés, 401 – São Paulo – S.P, Brasil

CNPJ nº 68.949.239/0001-46 Indústria Brasileira

www.unitedmedical.com.br

SAC 08007702180