IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Bramitob®

tobramicina

APRESENTAÇÕES

Solução Inalatória.

Cada flaconete contém 300 mg de tobramicina. Embalagens com 56 flaconetes de dose única de 4 mL cada.

USO INALATÓRIO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

Composição:

Cada flaconete de 4 mL contém:

tobramicina ..... 300 mg

Veículo q.s.p..... 4,0 mL

Excipientes: cloreto de sódio, ácido sulfúrico, hidróxido de sódio, água para injetáveis e nitrogênio (se necessário).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Bramitob® é destinado ao tratamento a longo prazo de infecção pulmonar crônica causada por *Pseudomonas aeruginosas (Pa)* em pacientes com fibrose cística com idade acima de 6 anos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A tobramicina em aerossol tem sido a terapia supressiva crônica mais extensivamente estudada. Em dois grandes estudos, multicêntricos, duplo-cegos, placebo-controlados, conduzidos por um período de 24 semanas, o tratamento com tobramicina em aerossol produziu melhora significativa na função pulmonar, diminuindo a densidade da Pa na saliva e diminuindo o número de dias que os pacientes ficaram hospitalizados[01]. Estes

estudos utilizaram pacientes com doença pulmonar moderada a severa definida como FEV_1 de 25-75% do previsto. Uma sequência de 24 meses destes estudos demonstrou melhora sustentada no FEV_1 comparado com o grupo que recebeu o placebo inicialmente[02]. Os estudos não demonstraram nenhum aumento na prevalência de outros organismos resistentes no grupo da tobramicina inalada.

O desenvolvimento clínico da solução para inalação de **Bramitob®** consiste de dois estudos clínicos:

- Estudo clínico duplo-cego, multicêntrico, randomizado, placebo-controlado, de grupos paralelos de solução de tobramicina para nebulização (300 mg em flaconetes de 4 mL) no tratamento de 4 semanas (mais 4 semanas de retirada do medicamento) de pacientes com fibrose cística e cultura positiva de *Pseudomonas aeruginosa*. (Estudo CT01)[03].

- Estudo clínico duplo-cego, multinacional, multicêntrico, randomizado, placebo-controlado, de grupos paralelos de solução de **Bramitob®** (solução para nebulização de tobramicina) ou placebo em três tratamentos de ciclos de 4 semanas, administrado a outros tratamentos anti-*Pseudomonais*, em pacientes com fibrose cística e cultura positiva de *Pseudomonas aeruginosa*. (Estudo CT02)[04].

Os resultados do estudo CT01 mostraram:

- melhora significante nos parâmetros da função pulmonar com **Bramitob®**;

- observação de uma diferença significativa em relação ao grupo tratado com **Bramitob®** nos resultados do consumo microbiológico ao final do tratamento de 4 semanas;

- a porcentagem da média de FEV_1 de pacientes tratados com **Bramitob®** permaneceu acima do valor basal no período de descanso de 4 semanas, embora diminuísse significantemente.

Um objetivo secundário deste estudo foi medir a concentração de tobramicina na saliva em uma segunda leva de pacientes submetidos ao tratamento com **Bramitob®**. Isto foi feito em 21 pacientes, coletando-se uma amostra da saliva 10 minutos após a primeira administração de **Bramitob®** na visita 2 (início do tratamento), na visita 4 (fim da fase de tratamento) e na visita 5 (fim da fase de descanso). A concentração média de tobramicina na saliva foi de 695,6 ± 817 µg/mL após a primeira administração e 716,9 ± 799 µg/mL após a última dose, sem evidência de acúmulo do medicamento. As concentrações de tobramicina na saliva após a primeira e última dose aerossolizada foram mais altas do que o MIC90 testado em todos os pacientes, indicando assim que a tobramicina aerossolizada atinge concentrações locais adequadas.

Os resultados do estudo CT02 mostraram:

- melhora significante de parâmetros da função pulmonar com **Bramitob®** comparado ao placebo;

- diferença estatisticamente significante em favor do **Bramitob®** nos resultados microbiológicos;

- melhora estatisticamente significante no grupo de **Bramitob®** obtida também para os parâmetros de eficácia secundária: necessidade de antibióticos parenterais e anti-*Pseudomona*is, porcentagem de pacientes hospitalizados devido à exacerbação pulmonar e perda de dias de escola/ trabalho devido à doença.

Referências Bibliográficas:

(1) Ramsey BW et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1999; 340: 23-30.

(2) Nickerson B et al. Safety and effectiveness of 2 years of treatment with intermittent inhaled tobramycin in CF patients. Pediatr Pulmonol 1999; Suppl 19: 243-244.

(3) Estudo CT01 (DM/RS/10000/001/01). Double-blind, multicenter, randomized, placebo-controlled, parallel groups clinical trial of Tobramycin solution for nebulization (300 mg bid in 4 mL unit dose vials) in the 4-week treatment (plus 4 weeks of run-out) of patients with cystic fibrosis and positive culture of *Pseudomonas aeruginosa*.

(4) Estudo CT02 (DM/PR/10000/002/01). Double-blind, multinational, multicenter, randomized, placebo-controlled, parallel groups clinical trial of intermittent CHF 1538 (Tobramycin solution for nebulization) or placebo in three 4-week cycles treatment, given in addition to other anti-peseudomonal treatments, in patients with cystic fibrosis and positive culture of *Pseudomonas aeruginosa*.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Tobramicina é um antibiótico aminoglicosídeo produzido por *Streptomices tenebrarius*. A tobramicina age principalmente rompendo a síntese proteica levando a uma alteração da permeabilidade da membrana celular, ao rompimento progressivo do envoltório celular e eventual morte celular. Tobramicina é bactericida a concentrações iguais ou levemente maiores que as concentrações inibitórias.

A tobramicina é principalmente ativa contra bacilos aeróbicos Gram positivos e tem pequena ação contra microrganismos anaeróbicos e contra a maioria das bactérias Gram positivas.

A tobramicina é mais ativa que a gentamicina contra *Pseudomonas aeruginosa* e contra algumas variedades *Proteus*; aproximadamente 50% das variedades de *Pseudomonas aeruginosa*, resistentes a gentamicina, são sensíveis à tobramicina.

Tobramicina tem demonstrado ser efetiva na erradicação de *Pseudomonas aeruginosa* por aerossol local e por administração intratecal, em padrões experimentais de pneumonia em cobaias e em infecções crônicas pulmonares em ratos.

Após administração de aerossol em humanos, valores MIC de tobramicina são marcantemente mais altos do que aqueles apresentados após administração parenteral,

devido ao efeito inibitório local exercido pela saliva de pacientes com fibrose cística durante administração de antibiótico aminoglicosídeo nebulizado.

Em estudos controlados com tobramicina, as concentrações de tobramicina alcançadas na saliva demonstraram ser adequadas para a determinação da erradicação de *Pseudomonas aeruginosa* em mais de 30% dos pacientes tratados.

Propriedades Farmacocinéticas

Após administração parenteral, é necessário administrar altas doses de tobramicina para atingir concentrações inibitórias para *Pseudomonas aeruginosa* na saliva, com consequentes riscos de reações adversas sistêmicas.

Após inalação, ao contrário, é possível administrar concentrações adequadas de tobramicina a nível intrabronquial, reduzindo assim a exposição sistêmica e o consequente risco de ototoxicidade e nefrotoxicidade.

Após inalação de 300 mg de tobramicina por pacientes com fibrose cística, atingiu-se a concentração máxima de 1.289 µg/g na saliva após 30 minutos aproximadamente, enquanto que a concentração máxima no plasma, 758 ng/mL, foi alcançada após 1,5 horas aproximadamente; as concentrações plasmáticas não são reduzidas exponencialmente, com meia-vida de eliminação final de 4,5 horas.

A eliminação da quantidade absorvida na circulação ocorre por filtração glomerular.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A administração de **Bramitob®** é contraindicada em pacientes com hipersensibilidade conhecida à tobramicina, a qualquer aminoglicosídeo ou aos excipientes.

Também é contraindicada para pacientes em tratamento com diuréticos potentes como a furosemida ou ácido etacrínico, devido ao risco de ototoxicidade.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências gerais

Bramitob® deve ser utilizado com cautela em pacientes com disfunção renal, auditiva, vestibular ou neuromuscular conhecida ou suspeita, ou com severa hemoptise ativa.

O funcionamento dos rins e do oitavo nervo cranial deve ser cuidadosamente monitorado em pacientes com disfunção renal conhecida ou suspeita e também em pacientes com funcionamento dos rins inicialmente normal, mas que desenvolvem sinais de disfunção renal no decorrer do tratamento.

Havendo evidências de disfunção renal, vestibular e/ou auditiva, recomenda-se a descontinuação do medicamento ou o ajuste da dose.

A concentração sérica de tobramicina deve ser monitorada através de venopunção e não por punção digital, pois este não é um método de doseamento validado. A contaminação da pele dos dedos durante a preparação e nebulização de **Bramitob®** pode ocasionar um falso aumento dos níveis séricos de tobramicina. Lavar as mãos antes de realizar o teste não evita completamente a contaminação.

Broncoespasmo

Pode ocorrer broncoespasmo seguido da inalação de medicamentos e este sintoma foi reportado com tobramicina para nebulização.

A primeira dose de **Bramitob®** deve ser realizada sob supervisão médica, utilizando uma pré-nebulização com broncodilatador se este fizer parte do regime de tratamento do paciente. O VEF_1 (volume expiratório forçado) deve ser medido antes e depois da nebulização. Se houver evidências de broncoespasmos induzidos pela terapia em pacientes que não estão recebendo broncodilatador, o tratamento deve ser repetido em outra ocasião com broncodilatador. Ataques de broncoespasmos na presença de broncodilatadores podem indicar uma reação alérgica. Caso haja suspeita de uma reação alérgica, **Bramitob®** deve ser descontinuado.

Os broncoespasmos devem ser tratados por métodos clínicos apropriados.

Distúrbios Neuromusculares

Bramitob® deve ser utilizado com grande precaução em pacientes com distúrbios neuromusculares, tais como Parkinson ou outras condições caracterizadas por miastenia, incluindo miastenia grave. Os aminoglicosídeos podem piorar fraquezas musculares devido a um potencial efeito curare nas funções neuromusculares.

Nefrotoxidade

Embora a nefrotoxicidade tenha sido associada com terapia parenteral de aminoglicosídeos, não houve nenhuma evidência de nefrotoxicidade durante os estudos clínicos com **Bramitob®**, devido à exposição sistêmica reduzida.

O produto deve ser utilizado com cautela em pacientes com disfunção renal suspeita ou conhecida e as concentrações plasmáticas de tobramicina devem ser monitoradas, por exemplo, análise dos níveis séricos após duas ou três doses deve ser realizada, assim como em intervalos de 3-4 dias durante a terapia, para que haja reajuste de dose se houver necessidade. Caso ocorram alterações na função renal, o monitoramento plasmático deverá ser mais frequente e a dose ou intervalo de doses deverá ser reajustado. Pacientes com disfunção renal severa, creatinina plasmática > 2 mg/dL (176,8 µmol/L), não foram incluídos nos estudos clínicos.

Práticas clínicas atuais recomendam que a função renal basal seja avaliada. Além disso, a função renal deve ser periodicamente reavaliada, por monitoramento regular dos níveis de ureia e creatinina pelo menos a cada 6 ciclos completos de terapia com **Bramitob®** (180 dias de tratamento com tobramicina para nebulização). Se houver evidências de nefrotoxicidade, a terapia com tobramicina deve ser descontinuada até que a concentração sérica mínima do medicamento seja menor que 1 µg/mL. A terapia com **Bramitob®** deve

então ser reiniciada seguindo conselhos médicos. Pacientes recebendo concomitante terapia parenteral de aminoglicosídeos devem ser estritamente monitorados, devido ao risco de toxicidade cumulativa.

O monitoramento da função renal é particularmente importante em pacientes idosos que podem ter função renal reduzida não evidente nos resultados de testes de triagem rotineiros, tais como o de ureia ou creatinina sérica. A determinação do *clearance* da creatinina pode ser mais apropriada para esses casos.

A urina deve ser examinada para o aumento da excreção de proteínas, células e cilindros urinários. A creatinina sérica ou o *clearance* de creatinina (preferível à ureia no sangue) devem ser medidos periodicamente.

Ototoxicidade

A ototoxicidade, manifestada tanto como toxicidade auditiva (hipoacusia) quanto como toxicidade vestibular (vertigem, ataxia ou tontura), tem sido relatada com o uso de aminoglicosídeos parenterais.

Durante estudos clínicos controlados com tobramicina, foram observadas hipoacusia reversível e moderada (0,5% dos casos) e vertigem (0,5% dos casos).

Em estudos abertos e na experiência pós-comercialização, alguns pacientes com histórico de uso prévio prolongado ou uso concomitante de aminoglicosídeos por via intravenosa, apresentaram perda de audição.

Os médicos devem considerar a possibilidade de que os aminoglicosídeos podem causar toxicidade vestibular e coclear e devem avaliar as funções auditivas durante o período de tratamento com tobramicina. Em pacientes com predisposição aos riscos devido a terapias sistêmicas prolongadas prévias com aminoglicosídeos, é necessário realizar avaliações audiológicas antes de se iniciar a terapia com tobramicina. A ocorrência de tinidos deve ser tratada com cautela, uma vez que esta representa um sintoma de ototoxicidade. Os pacientes devem informar ao médico quanto ao tinido ou a perda de audição durante a terapia com aminoglicosídeos, e os médicos devem avaliar quando os testes audiológicos são necessários. Quando possível, é recomendada a obtenção de um audiograma em série em pacientes com idade suficiente para realizarem o teste, particularmente nos de alto risco. Pacientes recebendo concomitante terapia parenteral com aminoglicosídeos devem ser clinicamente monitorados, levando em consideração o risco de toxicidade cumulativa.

Hemoptise

A inalação de soluções para nebulização pode induzir tosses reflexas. O uso de **Bramitob®** em pacientes com hemoptise ativa e severa deve ser feito apenas se os benefícios do tratamento forem maiores que os riscos de indução de hemorragias adicionais.

Resistência microbiana

Em estudos clínicos, alguns pacientes tratados com tobramicina para nebulização apresentaram um aumento nas concentrações inibitórias mínimas de aminoglicosídeos

para testes isolados de *Pseudomonas aeruginosa*. Existe um risco teórico de que pacientes tratados com tobramicina para nebulização desenvolvam isolados de *P. aeruginosa* resistentes a tobramicina intravenosa. Em estudos clínicos, não há dados em pacientes com infecções de *Burkholderia cepacia*.

Para prevenir o desenvolvimento de bactérias resistentes, este medicamento deverá ser usado somente para o tratamento ou prevenção de infecções causadas ou fortemente suspeitas de serem causadas por microrganismos sensíveis a este medicamento.

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas

Não foram estudados os efeitos da tobramicina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Com bases nas reações adversas conhecidas, presume-se que **Bramitob®** não produz nenhum efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas. Entretanto, mesmo em casos muito raros, pode ocorrer tontura e/ou vertigem. Isto deve ser considerado por pacientes que irão dirigir ou operar máquinas.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:

Nos estudos clínicos com tobramicina não há dados de pacientes com menos de 6 anos. A efetividade e segurança de tobramicina não foram testadas em pacientes com FEV_1 prognosticada <40% ou >80%.

A tobramicina deve ser usada com cautela em idosos e em outros pacientes com função renal reduzida conhecida ou suspeita. Em caso de nefrotoxicidade o uso da tobramicina deve ser interrompido até que sua concentração sérica caia abaixo de 1 mg/mL. Não é necessário ajustar a dose para pacientes com insuficiência hepática.

Gravidez e lactação

Bramitob® não deve ser usado durante a gravidez e lactação a não ser que os benefícios para a mãe sejam maiores que os riscos ao feto ou ao bebê.

Gravidez

Não existem dados adequados relativos ao uso de tobramicina administrada por inalação em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicaram efeitos teratogênicos da tobramicina. No entanto, os aminoglicosídeos podem causar danos fetais (ex. surdez congênita) quando altas concentrações sistêmicas são alcançadas em mulheres grávidas. Se **Bramitob®** for utilizado durante a gravidez, ou se a paciente engravidar durante o tratamento com **Bramitob®**, a paciente deve ser informada sobre os potenciais riscos ao feto.

Lactação

A tobramicina sistêmica é excretada no leite materno. Não se sabe se a tobramicina para nebulização irá resultar em altas concentrações plasmáticas suficientes para sua detecção no leite materno. Devido ao risco potencial de ototoxicidade e nefrotoxicidade com

tobramicina em recém-nascidos, deve-se optar entre interromper a amamentação ou descontinuar o tratamento com a tobramicina.

Categoria D – O fármaco demonstrou evidências positivas de risco fetal humano, no entanto os benefícios potenciais para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como por exemplo, em casos de doenças graves ou que ameaçam a vida, e para as quais não existam outras drogas mais seguras.

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

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Em estudos clínicos, pacientes utilizando tobramicina para nebulização concomitantemente com alfadornase, mucolíticos, agonistas beta, corticoesteroides para inalação e outros antibióticos anti-*Pseudomonas* orais e parenterais, apresentaram efeitos adversos similares aos apresentados pelo grupo controle, não tratados com tobramicina.

A tobramicina para inalação não deve ser administrada com ácido etacrínico, furosemida, ureia ou manitol.

O uso concomitante ou sequencial de **Bramitob®** com outros medicamentos potencialmente nefrotóxicos ou ototóxicos devem ser evitados.

Outros medicamentos que têm demonstrado aumentar a toxicidade potencial de aminoglicosídeos administrados parenteralmente incluem:

- Anfotericina B, cefalotina, ciclosporina, tacrolimo, polimixinas (risco de nefrotoxicidade aumentada);
- Compostos de platina (risco de nefrotoxicidade e ototoxicidade aumentados);
- Anticolinesterases, toxina botulínica (efeitos neuromusculares).

Alguns diuréticos podem aumentar a toxicidade do aminoglicosídeo por alteração das concentrações do antibiótico no plasma e tecidos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (de 2°C a 8°C). Proteger do calor. Manter na embalagem de alumínio original até o final do uso, para proteger da luz.

O prazo de validade é de 24 meses.

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.

Nunca armazene um flaconete de **Bramitob®** aberto. **Após aberto o flaconete, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.**

Após abertura do envelope, os flaconetes devem ser utilizados no máximo em 3 meses.

Os medicamentos nunca devem ser descartados na pia ou em lixos domésticos. Essas medidas irão ajudar a proteger o meio ambiente.

Bramitob® normalmente apresenta coloração levemente amarelada a amarela, mas pode sofrer variações. Isto não modifica o efeito de **Bramitob®**, se for armazenado de acordo com as instruções.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para permitir a aplicação do medicamento **Bramitob®** é necessária a utilização de aparelho nebulizador reutilizável PARI LC PLUS com compressor adequado. O aparelho deve estar limpo e seco. O flaconete de dose única de **Bramitob®** deve ser aberto apenas antes do uso. Qualquer solução restante deve ser imediatamente descartada.

LEIA ATENTAMENTE AS INSTRUÇÕES PARA O USO CORRETO.

Instruções de uso:

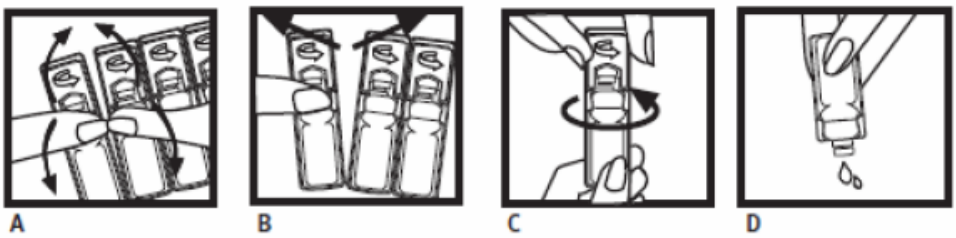
1. Lavar as mãos com sabonete e água antes de abrir o flaconete de dose única de acordo com as seguintes instruções:

2. Dobrar o flaconete de dose única em ambas as direções (figura A),

3. Separar o flaconete de dose única a partir da tira, primeiramente acima e depois no meio (figura B),

4. Abrir o flaconete de dose única por rotação da aba como indicado pela flecha (figura C),

5. Exercendo uma pressão moderada nas paredes do flaconete de dose única, permita que o produto flua para dentro do tubo de vidro do nebulizador (figura D),



6. Ligar o compressor,

7. Checar se existe uma “névoa” permanente saindo do bocal,

8. O paciente deve sentar-se ou permanecer em pé para respirar normalmente,

9. O paciente deve colocar o bocal entre seus dentes e acima da língua. Respirar normalmente, mas apenas pela boca. Procurar não tampar o fluxo de ar com a língua,

10. Continuar até que todo o produto seja utilizado. Isso levará aproximadamente 15 minutos,

11. Se o paciente precisar interromper, tossir ou descansar durante a inalação, desligar o compressor para não desperdiçar o produto.

Ligar o compressor novamente quando achar que está pronto para recomeçar a inalação.

Limpeza e desinfecção do nebulizador:

1. Após o término da nebulização, lavar todas as partes do nebulizador (exceto o compressor) com água quente e detergente líquido. Enxaguar e secar com panos limpos, secos e livres de fibras.

2. É importante que o nebulizador seja desinfetado regularmente utilizando um dos métodos abaixo:

- Colocar todas as partes isoladas (exceto o compressor) em uma solução composta por uma parte de vinagre e três partes de água bem quente durante 1 hora. Enxaguar todas as partes do nebulizador com água quente e secar com panos limpos, livre de fibras. Jogar fora a solução de vinagre; OU

- Desinfetar as partes do nebulizador (exceto o compressor) com água fervente por 10 minutos. Secar as partes do nebulizador com um pano limpo e livre de fibras.

Cuidando do nebulizador: Siga as instruções do fornecedor para o cuidado e utilização do nebulizador.

Bramitob® é uma solução aquosa estéril, apirogênica, sem conservantes, contendo 75 mg/mL de tobramicina. O flaconete de dose única deve ser aberto imediatamente antes do uso. Qualquer solução que não for imediatamente utilizada deverá ser descartada e não deverá ser armazenada para reutilização.

A administração de **Bramitob®** deve ser realizada seguindo padrões gerais de higiene. Os aparelhos devem estar limpos e funcionando corretamente; o nebulizador, que deve ser de uso pessoal, deve ser mantido limpo e desinfetado periodicamente.

O conteúdo do flaconete de dose única (300 mg) esvaziado dentro do nebulizador deverá ser administrado por inalação por um período de 10 a 15 minutos utilizando-se um nebulizador reutilizável PARI LC PLUS com compressor adequado. Os compressores considerados adequados são aqueles que, quando conectados ao nebulizador PARI LC PLUS liberam um fluxo de 4-6 L/min e/ou uma pressão reversa de 110-217 KPa.

Bramitob® é inalado enquanto o paciente está sentado ou em pé, e respirando normalmente através do bocal do nebulizador.

Pregadores de nariz podem auxiliar o paciente a respirar pela boca. O paciente deve continuar seu regime padrão de fisioterapia peitoral. O uso de broncodilatadores apropriados deve ser continuado conforme necessidade clínica. Em pacientes recebendo diferentes terapias respiratórias, recomenda-se a administração na seguinte ordem: broncodilatador, fisioterapia respiratória, outros medicamentos inalatórios e por último, **Bramitob®**.

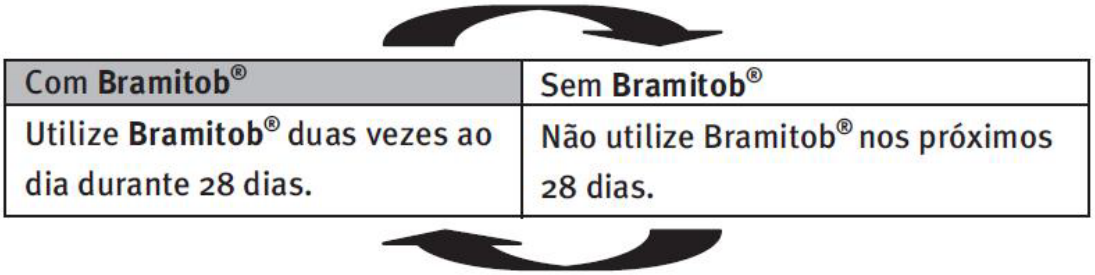
Bramitob® não deve ser misturado com outros medicamentos inalatórios.

Posologia:

Bramitob® é indicado apenas para inalação e não para uso parenteral.

A dose recomendada para adultos e crianças é de uma única dose de 300 mg a cada 12 horas (duas vezes ao dia - de manhã e à noite) por 28 dias.

O intervalo de dose deve ser o mais próximo possível de 12 horas e de não menos do que 6 horas. Após 28 dias de tratamento com tobramicina, os pacientes devem interromper o tratamento nos próximos 28 dias; ciclos de terapia de 28 dias alternados devem ser mantidos (um ciclo de 28 dias com tratamento e um ciclo de 28 dias sem tratamento).



Com **Bramitob®**	Sem **Bramitob®**
Utilize **Bramitob®** duas vezes ao dia durante 28 dias.	Não utilize Bramitob® nos próximos 28 dias.

A posologia não é estabelecida de acordo com o peso corpóreo. Todos os pacientes devem receber um flaconete de dose única de **Bramitob®** (300 mg de tobramicina) a cada 12 horas (duas vezes ao dia).

O limite máximo diário é de 2 doses de **Bramitob®** (600 mg) ao dia.

Em estudos clínicos controlados, o tratamento com tobramicina realizado de acordo com ciclos alternados descritos anteriormente resultaram em melhora nas funções pulmonares, com resultados mantidos acima do valor basal durante a terapia e durante a descontinuação.

A terapia deverá ser iniciada por profissionais da saúde com experiência no tratamento de fibrose cística. O tratamento com tobramicina deve ser continuado em bases cíclicas enquanto o profissional da saúde considerar que o paciente apresenta ganhos benéficos com a inclusão de tobramicina em seu regime de tratamento. Se a deterioração clínica do estado pulmonar for evidente, terapias adicionais anti-*Pseudomonais* devem ser consideradas. Estudos clínicos têm demonstrado que resultados microbiológicos indicando resistência *in vitro* ao medicamento não impedem, necessariamente, um benefício clínico na melhora das funções pulmonares do paciente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos controlados foram relatados eventos adversos, não necessariamente relacionados ao medicamento, em uma porcentagem de pacientes tratados com **Bramitob®** não maior do que aqueles eventos adversos observados nos pacientes tratados com placebo. Os eventos mais comuns foram os relacionados ao aparelho respiratório (tosse, dispneia, estertor, aumento na expectoração, disfonia, redução de FEV_1). Nos eventos totais, um julgamento de relação positiva ao tratamento (reações adversas) foi expresso em 14,7% dos casos com **Bramitob®** e 17,3% com placebo.

As reações adversas relatadas com **Bramitob®** através de estudos clínicos são descritas abaixo:

Reação comum (≥ 1/100 e < 1/10): dispneia, tosse, estertor, expectoração aumentada, disfonia, náusea.

Reação incomum (≥ 1/1.000 e <1/100): candidíase oral, vertigem, hipoacusia, redução do VEF_1, hipersecreção salivar, glossite, erupção cutânea (rash), transaminase aumentada.

Testes laboratoriais e audiométricos realizados para investigar possíveis sinais e sintomas de nefrotoxicidade e ototoxicidade não indicaram nenhuma diferença clínica significativa entre tobramicina e placebo.

Dados obtidos em estudos pós-comercialização mostraram que o uso terapêutico de tobramicina para inalação pode trazer algumas das reações adversas:

Reação incomum (≥ 1/1.000 e <1/100): piora da tosse, faringite.

Reação rara (≥ 1/10.000 e < 1/1.000): anorexia, tontura, cefaleia, afonia, tinido, perda de audição, broncoespasmo, desconforto torácico, doenças do pulmão, aumento de escarro, hemoptise, redução do teste de função pulmonar, laringite, epistaxes, rinite, asma, úlceras na boca, vômitos, disgeusia, dor torácica, astenia, pirexia, dor.

Reação muito rara (≤ 1/10.000): infecção micótica, linfoadenopatia, hipersensibilidade, sonolência, distúrbios e dores de ouvido, hiperventilação, hipóxia, sinusite, diarreia, dores nas costas, dor abdominal, urticária, prurido, mal-estar.

Os aminoglicosídeos parenterais têm sido associados à hipersensibilidade, ototoxicidade e nefrotoxicidade.

Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Sintomas:

A administração por inalação resulta em baixa biodisponibilidade sistêmica de tobramicina. Sintomas de superdose com aerossol podem incluir severa rouquidão.

Em casos de ingestão acidental de **Bramitob®**, a toxicidade é improvável, uma vez que **Bramitob®** é pouco absorvido pelo trato gastrointestinal intacto.

No caso de inadvertida administração intravenosa de **Bramitob®**, podem ocorrer sinais e sintomas de superdose de tobramicina parenteral, como tontura, tinido, vertigem, perda de audição, dificuldade respiratória e/ou bloqueio neuromuscular e danos renais.

Tratamento:

A toxicidade aguda deve ser tratada com a suspensão imediata do uso de **Bramitob®**, e testes da função renal basal devem ser realizados. As concentrações séricas de **Bramitob®** podem ser úteis para monitorar a superdose. Em caso de qualquer superdose, deve-se considerar a possibilidade de interações medicamentosas com alterações na eliminação de tobramicina ou outros medicamentos.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0058.0112

Registrado e Importado por:

Chiesi Farmacêutica Ltda.

Rua Dr. Giacomo Chiesi nº 151 - Estrada dos Romeiros km 39,2

Santana de Parnaíba - SP - CEP 06500-970

CNPJ nº 61.363.032/0001-46 - ® Marca Registrada

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 1104525

www.chiesi.com.br

Produzido por:

Holopack Verpackungstechnik GmbH - Abtsgmünd-untergröningen – Alemanha

Embalado por (embalagem secundária):

Holopack Verpackungstechnik GmbH – Alemanha

Ou

Chiesi Farmaceutici S.p.A – Parma - Itália

VENDA SOB PRESCRIÇÃO - COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 13/01/2025.

BRAMITOB_SOL_NEBUL_100580112_VPS5