

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tobramicina PARI 170 mg solução para inalação por nebulização

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ampola de dose única de 1,7 ml contém 170 mg de tobramicina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para inalação por nebulização.

Uma solução transparente a ligeiramente amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tobramicina PARI está indicado para o tratamento de infeção pulmonar crónica devida a *Pseudomonas aeruginosa* em doentes com idade igual ou superior a 6 anos com fibrose quística (FC).

Devem ser tidas em consideração as recomendações oficiais sobre a utilização apropriada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose de Tobramicina PARI é a mesma para todos os doentes dentro da faixa etária aprovada, independentemente da idade ou do peso. A dose recomendada é uma ampola (170 mg/1,7 ml) administrada duas vezes por dia (ou seja, a dose diária total é de 2 ampolas) durante 28 dias. O intervalo entre as doses deverá ser o mais próximo possível de 12 horas e nunca menos de 6 horas.

O Tobramicina PARI é tomado em ciclos alternados de 28 dias. Deverá ser mantido um ciclo de 28 dias de terapêutica ativa (período de tratamento) e de 28 dias de descanso do tratamento (período sem tratamento).

Doses esquecidas

No caso de se esquecer de uma dose faltando pelo menos 6 horas para a dose seguinte, o doente deverá inalar a dose o mais cedo possível. Se faltarem menos de 6 horas para a próxima dose planeada, o doente deverá esperar até à dose seguinte e não deverá inalar mais para compensar a dose esquecida.

Duração do tratamento

O tratamento deve ser continuado ciclicamente, enquanto o médico considerar que o doente obtém benefício clínico do tratamento tendo em conta que não estão disponíveis dados de segurança de longa duração para o Tobramicina PARI. Caso se torne evidente uma deterioração da função pulmonar, deve ser considerada terapêutica anti-pseudomonas adicional ou alternativa. Ver também informação sobre benefício clínico e tolerabilidade nas secções 4.4, 4.8 e 5.1.

Populações especiais

Doentes idosos (> 65 anos)

Os dados nesta população são insuficientes para apoiar uma recomendação a favor ou contra um ajuste da dose.

Compromisso renal

Os dados nesta população são insuficientes para apoiar uma recomendação a favor ou contra um ajuste da dose com Tobramicina PARI. Consulte também a informação de nefrotoxicidade na secção 4.4 e a informação sobre a excreção na secção 5.2.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos em doentes com compromisso hepático. Como a tobramicina não é metabolizada, não é esperado que o compromisso hepático afete a exposição à tobramicina.

Doentes após transplante de órgãos

Não existem dados adequados para a utilização de tobramicina inalada em doentes após transplante de órgãos. Não podem ser efetuadas recomendações a favor ou contra o ajuste da dose para doentes após transplante de órgãos.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Tobramicina PARI em crianças com menos de 6 anos de idade.

Modo de administração

Via inalatória.

Tobramicina PARI é administrado por inalação utilizando o dispositivo nebulizador Tolero fornecido na embalagem. Para instruções detalhadas de utilização, ver secção 6.6.

Tobramicina PARI não pode ser administrado por qualquer outra via nem utilizado em qualquer outro dispositivo além do fornecido na embalagem. A utilização de um sistema de nebulizador alternativo não testado pode alterar a deposição pulmonar da substância ativa. E isto, por sua vez, pode alterar a eficácia e a segurança do produto.

Nos casos em que os doentes recebem diversos medicamentos inalados e fisioterapia respiratória, recomenda-se a utilização de Tobramicina PARI em último lugar.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ototoxicidade

Foi notificada ototoxicidade, manifestada como toxicidade auditiva (perda de audição) e toxicidade vestibular, com aminoglicosídeos parentéricos. A toxicidade vestibular pode manifestar-se por vertigens, ataxia ou tonturas. Os acufenos podem ser um sintoma premonitório de ototoxicidade pelo que o aparecimento deste sintoma requer precaução.

Foi observada toxicidade auditiva, determinada por queixas de perda de audição ou avaliações audiométricas, com aminoglicosídeos parentéricos e pode ser considerada também para a via de administração por inalação. Em estudos abertos e experiência pós-comercialização, alguns doentes com antecedentes de utilização prolongada ou concomitante anterior de aminoglicosídeos por via intravenosa sofreram perda de audição. Os médicos deverão considerar o potencial dos aminoglicosídeos de provocar toxicidade vestibular e coclear e deverão efetuar avaliações apropriadas da função auditiva durante a terapêutica com Tobramicina PARI.

Em doentes com um risco de predisposição devido a anterior tratamento prolongado com aminoglicosido sistémico poderá haver a necessidade de considerar uma avaliação audiológica antes de iniciar terapêutica com Tobramicina PARI. Se um doente referir acufenos ou perda de audição durante a terapêutica com aminoglicosido, o médico deve considerar encaminhar o doente para avaliação audiológica.

Nefrotoxicidade

A nefrotoxicidade esteve associada a terapêutica com aminoglicosido parentérico. Não foi observada nefrotoxicidade durante os ensaios clínicos com tobramicina inalada e Tobramicina PARI. Deve ter-se precaução quando se prescreve Tobramicina PARI a doentes com disfunção renal suspeita ou conhecida. De acordo com a prática clínica atual, deve ser avaliada a função renal inicial. Os níveis de ureia e creatinina devem ser reavaliados após cada 6 ciclos completos de terapêutica com Tobramicina PARI (180 dias de tratamento com aminoglicosido por nebulização).

Monitorização das concentrações séricas de tobramicina

As concentrações séricas de tobramicina devem ser monitorizadas em doentes com conhecimento ou suspeita de disfunção auditiva ou renal. Se ocorrer ototoxicidade ou nefrotoxicidade num doente a receber Tobramicina PARI, a terapêutica com tobramicina deve ser descontinuada até que as concentrações séricas desçam para valores abaixo de 2 µg/ml.

Concentrações séricas superiores a 12 µg/ml estão associadas a toxicidade da tobramicina e o tratamento deve ser descontinuado se as concentrações excederem este nível.

A concentração sérica de tobramicina apenas deve ser monitorizada através de métodos validados. Não se recomenda a utilização de uma amostra de sangue retirada de uma picada no dedo devido ao risco de contaminação da amostra.

Broncospasmo

Pode ocorrer broncospasmo com a inalação de medicamentos e tal foi notificado com a utilização de tobramicina nebulizada. O broncospasmo deve ser tratado conforme clinicamente apropriado.

A primeira dose de Tobramicina PARI deve ser administrada sob supervisão médica, após a utilização de um broncodilatador, se este fizer parte do regime de tratamento atual do doente. O volume expiratório máximo no 1 segundo (VEMS) deve ser medido antes e após a nebulização.

Se existir evidência de broncospasmo induzido pela terapêutica, o médico deve avaliar cuidadosamente se os benefícios da continuação da utilização de Tobramicina PARI superam os riscos para o doente. Se se suspeitar de uma resposta alérgica, o Tobramicina PARI deve ser descontinuado.

Doenças neuromusculares

O Tobramicina PARI deve ser utilizado com extremo cuidado em doentes com doenças neuromusculares, tais como Parkinsonismo ou outras condições caracterizadas por miastenia, incluindo miastenia gravis, uma vez que os aminoglicosidos podem agravar a fraqueza muscular devido a um efeito semelhante ao curare na função neuromuscular.

Hemoptise

A inalação de soluções de tobramicina nebulizada pode induzir um reflexo de tosse. O tratamento com Tobramicina PARI em doentes com hemoptise ativa grave deverá ser iniciado apenas se for considerado que os benefícios do tratamento superam os riscos de indução de mais hemorragias.

Desenvolvimento de resistência

O desenvolvimento de *P. aeruginosa* resistente aos antibióticos e superinfecções com outros patogêneos representam potenciais riscos associados à terapêutica antibiótica. O desenvolvimento de resistência durante a terapêutica com tobramicina inalada pode limitar as opções de tratamento durante exacerbações agudas; esta situação deverá ser vigiada.

Outras precauções

Os doentes a receber terapêutica com aminoglicosídeos por via parentérica (ou qualquer medicação que afete a excreção renal, como os diuréticos) devem ser monitorizados conforme apropriado clinicamente, tendo em conta o risco de toxicidade cumulativa. Isto inclui a monitorização de concentrações séricas da tobramicina.

A segurança e a eficácia não foram estudadas em doentes colonizados com *Burkholderia cepacia*.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. Com base no perfil de interações da tobramicina após administração intravenosa e por nebulização, não se recomenda a utilização concomitante e/ou sequencial de Tobramicina PARI com outros medicamentos com potencial nefrotóxico ou ototóxico, tais como:

- anfotericina B, cefalotina, ciclosporina, tacrolímus, polimixinas (risco de nefrotoxicidade aumentado);
- compostos de platina (risco de nefrotoxicidade e ototoxicidade aumentado);

A utilização concomitante de Tobramicina PARI com compostos diuréticos (tais como ácido etacrínico, furosemida, ureia ou manitol) não é recomendada. Estes compostos podem potenciar a toxicidade dos aminoglicosídeos, ao alterar as concentrações dos antibióticos no soro e tecidos (ver secção 4.4).

Outros medicamentos que foram relatados como aumentando a potencial toxicidade dos aminoglicosídeos administrados por via parentérica incluem:

- anticolinesterases, toxina botulínica (efeitos neuromusculares).

Em estudos clínicos, os doentes que receberam tobramicina inalada continuaram a tomar dornase alfa, broncodilatadores, corticosteroides inalatórios e macrólidos. Não foi identificada qualquer evidência de interações medicamentosas com estes medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização por via parentérica de tobramicina em mulheres grávidas é limitada. Não existem dados suficientes sobre a utilização de tobramicina administrada por inalação em mulheres grávidas. Os estudos em animais com tobramicina não indicaram um efeito teratogénico (ver secção 5.3). No entanto, os aminoglicosídeos podem causar danos fetais (por ex. surdez congénita e nefrotoxicidade) quando se atingem concentrações sistémicas elevadas numa mulher grávida. A exposição sistémica no seguimento de inalação de Tobramicina PARI é muito baixa (ver secção 5.2). Se Tobramicina PARI for utilizado durante a gravidez, ou se a doente engravidar enquanto estiver a tomar Tobramicina PARI, deve ser devidamente avisada do potencial perigo para o feto.

Tobramicina PARI não deverá ser utilizado durante a gravidez a menos que os benefícios para a futura mãe suplantem os possíveis riscos para o feto.

Amamentação

A tobramicina é excretada no leite materno humano após administração sistémica. A quantidade de tobramicina excretada no leite materno humano após administração por inalação não é conhecida, ainda que se estime que seja muito baixa considerando a baixa exposição sistémica. Devido ao potencial para ototoxicidade e nefrotoxicidade em lactentes, deve tomar-se a decisão de terminar a amamentação ou descontinuar o tratamento com Tobramicina PARI, tendo em conta a importância do tratamento para a mãe.

Fertilidade

Em estudos em animais, não foi observado efeito na fertilidade masculina ou feminina após administração subcutânea (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Tobramicina PARI sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em ensaios clínicos controlados com Tobramicina PARI as reações adversas mais frequentes em doentes com fibrose quística com infeção por *P. aeruginosa* foram tosse e disfonia.

A experiência clínica com soluções para inalação por nebulização de tobramicina refere disfonia e acufenos em doentes tratados com tobramicina. Os episódios de acufenos foram transitórios e resolveram-se sem a descontinuação da terapêutica com tobramicina.

Ocasionalmente, doentes com antecedentes de utilização prolongada ou concomitante anterior de aminoglicosídeos por via intravenosa sofreram perda de audição. Os aminoglicosídeos parentéricos estiveram associados a hipersensibilidade, ototoxicidade e nefrotoxicidade (ver secção 4.4).

Não estão disponíveis dados de segurança a longo prazo para Tobramicina PARI (ver também secção 5.1).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas do medicamento referidas para a solução para inalação por nebulização de tobramicina estão indicadas na Tabela 1.

As reações adversas na Tabela 1 estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos da MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são estratificadas por frequência, com as mais frequentes em primeiro lugar. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. Adicionalmente, para cada reação adversa é dada a categoria de frequência correspondente de acordo com a seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$); raros ($\geq 1/10.000, < 1/1000$); muito raros ($< 1/10.000$).

Tabela 1 Reações adversas

Classe de sistemas de órgãos	Categoria de frequência	Reações adversas
Infeções e infestações		
	Raros	Laringite
	Muito raros	Infeções micóticas Candidíase oral
Doenças do sangue e do sistema linfático		
	Muito raros	Linfadenopatia
Doenças do sistema imunitário		
	Muito raros	Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição		
	Raros	Anorexia
Doenças do sistema nervoso		
	Raros	Tonturas Afonía Dor de cabeça

	Muito raros	Sonolência
Afeções do ouvido e do labirinto		
	Raros	Perda de audição Acufenos
	Muito raros	Dor de ouvidos Afeções do ouvido
Vasculopatias		
	Raros	Hemoptise Epistaxe
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
	Pouco frequentes	Dispneia Disfonia Faringite Tosse
	Raros	Asma Doenças pulmonares Mal-estar torácico Tosse produtiva Rinite Broncospasmo
	Muito raros	Hipoxia Hiperventilação Sinusite
Doenças gastrointestinais		
	Raros	Vômitos Úlceras bocais Náuseas Disgeusia
	Muito raros	Diarreia Dor abdominal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
	Raros	Erupção na pele
	Muito raros	Urticária Comichão
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
	Muito raros	Dorsalgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
	Raros	Astenia Pirexia Dor Dor torácica
	Muito raros	Mal-estar
Exames complementares de diagnóstico		
	Raros	Teste de função pulmonar diminuída

População pediátrica

Não existe diferença no perfil de segurança entre a população pediátrica e adulta tratada com Tobramicina PARI.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

A administração por inalação resulta numa baixa biodisponibilidade sistémica da tobramicina. Os sintomas de sobredosagem por inalação poderão incluir rouquidão grave.

No caso de ingestão acidental de Tobramicina PARI, é improvável a ocorrência de toxicidade, dado que a tobramicina é escassamente absorvida pelo trato gastrointestinal íntegro.

No caso de uma administração inadvertida de Tobramicina PARI por via intravenosa, poderão ocorrer sinais e sintomas de sobredosagem por tobramicina por via parentérica, incluindo tonturas, acufenos, vertigens, perda de acuidade auditiva, dificuldade respiratória e/ou bloqueio neuromuscular e compromisso renal.

Em caso de sinais de toxicidade aguda, recomenda-se a suspensão imediata de Tobramicina PARI e avaliação da função renal inicial. A avaliação das concentrações séricas de tobramicina pode ser útil na monitorização da sobredosagem. No caso de sobredosagem, deverá ser considerada a possibilidade de interações medicamentosas com alterações na eliminação de Tobramicina PARI ou de outros medicamentos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistémico, antibacterianos de aminoglicosido.
Código ATC: J01GB01

Mecanismo de ação

A tobramicina é um antibiótico aminoglicosido produzido por *Streptomyces tenebrarius*. Atua principalmente por disrupção da síntese proteica com consequente alteração da permeabilidade da membrana celular, disrupção progressiva do envelope celular e eventual morte das células. É bactericida em concentrações iguais ou ligeiramente superiores às concentrações inibitórias.

Limites

Os limites de suscetibilidade estabelecidos para administração por via parentérica de tobramicina são inadequados na administração por aerossol do medicamento. A expetoração de casos de fibrose quística exibe uma ação inibidora na atividade biológica local de aminoglicosidos nebulizados. Isto torna necessário que as concentrações na expetoração após tobramicina aerossolizada sejam cerca de dez a vinte e cinco vezes superiores à concentração inibitória mínima (CIM), para a supressão do crescimento de *P. aeruginosa* e controlo da atividade bactericida. Em ensaios clínicos controlados, 97% dos doentes que receberam solução para inalação por nebulização de tobramicina atingiram concentrações na cultura de expetoração de 10 vezes a CIM mais elevada de *P. aeruginosa* do doente e 95% dos doentes que receberam solução para inalação por nebulização de tobramicina atingiram 25 vezes da CIM mais elevada.

Suscetibilidade

Na ausência de limites de suscetibilidade convencionais para a via de administração inalatória, deve ter-se precaução ao definir organismos como suscetíveis ou não suscetíveis à tobramicina inalada.

Em estudos clínicos com TOBI, a maior parte dos doentes com isolados de *P. aeruginosa* com CIMs < 128 µg/ml de tobramicina na linha basal exibiu uma função pulmonar melhorada no seguimento do tratamento com TOBI. Os doentes com um isolado de *P. aeruginosa* com uma CIM ≥ 128 µg/ml na linha basal têm menos probabilidade de exibir uma resposta clínica. Contudo, sete de 13 doentes (54%) nos ensaios controlados por placebo que adquiriram isolados com CIMs ≥ 128 µg/ml enquanto usavam TOBI registaram melhorias na função pulmonar.

Com base nos resultados obtidos *in vitro* e/ou na experiência resultante de estudos clínicos, pode esperar-se que os organismos associados às infeções pulmonares na FQ respondam à terapêutica com Tobramicina PARI do seguinte modo:

Suscetível	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Não suscetível	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>

O tratamento com o regime de dosagem de 28 dias de tratamento e 28 dias sem tratamento em estudos clínicos mostrou um aumento pequeno mas nítido das CIM de tobramicina, ampicacina e gentamicina para os isolados de *P. aeruginosa* testados. Cada período de tratamento adicional de 6 meses resultou em aumentos incrementais semelhantes em magnitude aos observados em 6 meses de estudos controlados. O mecanismo de resistência ao aminoglicosido mais prevalente no isolado de *P. aeruginosa* de doentes com FQ infetados cronicamente é a impermeabilidade, definida por uma falta geral de suscetibilidade a todos os aminoglicosidos. A *P. aeruginosa* isolada de doentes com FQ mostrou exibir uma resistência ao aminoglicosido adaptativa que é caracterizada por uma reversão para suscetibilidade quando se remove o antibiótico.

Outras informações

Não existe evidência de que os doentes tratados com até 18 meses com solução para inalação por nebulização de tobramicina estiveram em maior risco de adquirir *B. cepacia*, *S. maltophilia* ou *A. xylosoxidans*, do que seria de esperar em doentes não tratados. Espécies de *Aspergillus* foram frequentemente recuperadas da expectoração de doentes tratados; contudo, sequelas clínicas tais como Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA) foram raramente comunicadas e com frequência semelhante no grupo de controlo.

Características do aerossol

Tabela 2: Dados de desempenho comparativos para o teste clínico e lotes de referência: Dispositivo nebulizador Tobramicina PARI/Tolero¹, e TOBI/PARI LC PLUS².

Parâmetros de desempenho/ combinação medicamento/dispositivo	Tobramicina PARI/Tolero	TOBI/PARI LC PLUS
Medicamento total administrado [mg±SD]	96 ± 4,4	101 ± 8,5
Dose respirável < 5 µm [mg±SD]	72 ± 6,5	65 ± 7,1
Taxa de administração do medicamento [mg/min]	27 ± 5,0	7 ± 0,9
Diâmetro Aerodinâmico Médio de Massa [µm ± SD]	3,8 ± 0,3	3,6 ± 0,4
Desvio Padrão Geométrico ±SD	1,5 ± 0,0	2,3 ± 0,2
Tempo de nebulização [min]	3,9 ± 0,6	15,3 ± 0,6

*Resultados de medições de simulação da respiração e do impactor em cascata.

¹ ligado a um controlador eBase ou eFlow rapid

² ligado a um compressor PARI Boy SX

A taxa de administração do medicamento de Tobramicina PARI é independente do padrão de respiração aplicado, ou seja, adulto ou criança em contraste com o nebulizador a jato PARI LC PLUS.

Eficácia e segurança clínicas

Dados limitados de um estudo clínico controlado ao longo de um ciclo de tratamento indicam que a melhoria da função pulmonar foi mantida acima da linha basal durante o período de 28 dias sem tratamento. Como resultado do estudo 12012.101, o FEV1 % de melhoria de função pulmonar previsto em relação à linha basal aumentou em $8,2 \pm 9,4\%$ com Tobramicina PARI e em $4,8 \pm 9,6\%$ com a terapêutica de referência no primeiro ciclo de tratamento revelando uma eficácia não inferior ($p=0,0005$). A redução de UFC como um indicador de supressão da *P. aeruginosa* foi comparável para a Tobramicina PARI e o produto de referência.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição

É esperado que a exposição sistêmica à tobramicina após inalação de Tobramicina PARI seja principalmente da porção inalada do medicamento, uma vez que a tobramicina não é absorvida em quantidade apreciável quando administrada por via oral. A inalação de tobramicina nebulizada produz elevadas concentrações de expectoração e baixos níveis plasmáticos.

Para dados de aerossol comparativos consulte a Tabela 2 na secção 5.1

No final de um ciclo de dosagem de 4 semanas de Tobramicina PARI (170 mg/1,7 ml duas vezes por dia) em doentes com fibrose quística, as concentrações máximas plasmáticas de tobramicina (C_{max}) de $1,27 \pm 0,81 \mu\text{g/ml}$ foram alcançadas aproximadamente uma hora após inalação. As concentrações de expectoração foram mais elevadas e mais variáveis com C_{max} de $1,951 \pm 2,187 \mu\text{g/g}$. Após administração de uma dose única de 170 mg de Tobramicina PARI em voluntários saudáveis alcançou-se uma C_{max} de $1,1 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ após um t_{max} de aproximadamente 4 horas.

Distribuição

Menos de 10% de tobramicina tem ligação às proteínas plasmáticas.

Biotransformação

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

Eliminação

A eliminação da tobramicina administrada por via inalatória não foi estudada.

No seguimento de administração intravenosa, a tobramicina absorvida sistemicamente é eliminada por filtração glomerular. A semivida de eliminação da tobramicina do sangue é de cerca de 2 horas.

A tobramicina não absorvida no seguimento de administração por inalação é provavelmente eliminada primariamente na expectoração.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos revelam que o principal risco para os seres humanos, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento, consiste em toxicidade renal e ototoxicidade. Em estudos de

toxicidade de dose repetida foi comprovado que os órgãos alvo de toxicidade são os rins e as funções vestibulares/coleares. De um modo geral, observa-se toxicidade com concentrações sistémicas de tobramicina superiores às alcançadas com a dose clínica recomendada administrada por via inalatória.

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva com a tobramicina administrada por via inalatória. A administração subcutânea de doses de 100 mg/kg/dia em ratos e a dose máxima tolerada de 20 mg/kg/dia em coelhos durante a organogénese foi não teratogénica. Não se conseguiu avaliar a teratogenicidade a doses parentéricas superiores em coelhos uma vez que induzem toxicidade materna e aborto. Com base nos dados disponíveis em animais, não pode excluir-se o risco de toxicidade (ex. ototoxicidade) com níveis de exposição pré-natal. A tobramicina não causou alterações na fertilidade em ratos machos e fêmeas com doses subcutâneas até 100 mg/kg/dia.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio

Cloreto de cálcio

Sulfato de magnésio

Ácido sulfúrico (para ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos no nebulizador.

6.3 Prazo de validade

3 anos

O conteúdo de uma ampola de dose única deve ser imediatamente utilizado após abertura (ver secção 6.6).

A estabilidade após abertura da saqueta: 4 semanas quando conservado a uma temperatura inferior a 25°C

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O Tobramicina PARI é fornecido em ampolas de polietileno (PE) que são embaladas em saquetas de folha de alumínio seladas (8 ampolas por saqueta).

A caixa exterior contém:

- Uma caixa com o medicamento: 56 ampolas com solução para inalação por nebulização em 7 saquetas.
- Uma caixa com o dispositivo nebulizador Tolero.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O conteúdo de uma ampola deve ser esvaziado no reservatório do medicamento do dispositivo nebulizador Tolero e administrado por inalação até não haver medicamento no reservatório. O dispositivo nebulizador Tolero pode ser operado quer com um controlador eBase ou com a unidade de controlo eFlow *rapid*. Os parâmetros de desempenho dos estudos de caracterização de aerossol *in vitro* são idênticos para os dois controladores que são exibidos na secção 5.1, Tabela 2.

- A nebulização deverá ocorrer numa sala bem ventilada.
- O dispositivo nebulizador deve ser mantido na horizontal durante a operação.
- O doente deverá estar sentado numa posição direita durante a inalação. A inalação deverá ser efetuada aplicando um padrão de respiração normal sem interrupção.
- O dispositivo nebulizador Tolero tem de ser limpo e desinfetado conforme descrito nas instruções de utilização do dispositivo.

O Tobramicina PARI é uma solução transparente a ligeiramente amarelada, mas pode ser observada alguma alteração na cor o que não indica perda de atividade do produto se tiver sido conservado conforme recomendado.

A solução Tobramicina PARI é uma preparação estéril, aquosa apenas para utilização única. Como não tem conservantes, o conteúdo de toda a ampola deverá ser usado imediatamente após abertura e qualquer solução não usada deve ser eliminada. A ampola aberta nunca deve ser guardada para ser reutilizada.

Use um novo dispositivo nebulizador Tolero para cada ciclo de tratamento (28 dias de tratamento) conforme fornecido com o medicamento.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Alemanha

Tel.: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10

Fax: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 30

E-Mail: info@paripharma.com

8. NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1350/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

PARI Pharma GmbH
Lochhamer Schlag 21
82166 Graefelfing
ALEMANHA

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tobramicina PARI 170 mg solução para inalação por nebulização
Tobramicina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ampola de 1,7 ml contém 170 mg de tobramicina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: cloreto de sódio, cloreto de cálcio, sulfato de magnésio, água para preparações injetáveis, ácido sulfúrico e hidróxido de sódio para ajuste do pH.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

A embalagem contém

- Uma caixa com: 56 ampolas com solução para inalação por nebulização em 7 saquetas.
- Uma caixa com o dispositivo nebulizador Tolero.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Leia o folheto informativo de Tobramicina PARI e as Instruções de Utilização do dispositivo nebulizador Tolero antes de utilizar.

Via inalatória.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Alemanha

12. NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1350/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tobramicina PARI 170 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA INTERIOR CONTENDO O MEDICAMENTO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tobramicina PARI 170 mg solução para inalação por nebulização
Tobramicina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ampola de 1,7 ml contém 170 mg de tobramicina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: cloreto de sódio, cloreto de cálcio, sulfato de magnésio, água para preparações injetáveis, ácido sulfúrico e hidróxido de sódio para ajuste do pH.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

A embalagem contém 56 ampolas com solução para inalação por nebulização em 7 saquetas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Leia o folheto informativo de Tobramicina PARI e as Instruções de Utilização do dispositivo nebulizador Tolero antes de utilizar.

Via inalatória.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Alemanha

12. NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1350/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tobramicina PARI 170 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

SAQUETA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tobramicina PARI 170 mg solução para inalação por nebulização

Tobramicina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ampola de 1,7 ml contém 170 mg de tobramicina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: cloreto de sódio, cloreto de cálcio, sulfato de magnésio, água para preparações injetáveis, ácido sulfúrico e hidróxido de sódio para ajuste do pH.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Contém 8 ampolas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Leia o folheto informativo de Tobramicina PARI e as Instruções de Utilização do dispositivo nebulizador Tolero antes de utilizar.

Via inalatória.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Alemanha

12. NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1350/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

AMPOLA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tobramicina PARI 170 mg solução para inalação por nebulização
Tobramicina
Via inalatória

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PARI Pharma GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Tobramicina PARI 170 mg solução para inalação por nebulização Tobramicina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Tobramicina PARI e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Tobramicina PARI
3. Como utilizar Tobramicina PARI
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Tobramicina PARI
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Tobramicina PARI e para que é utilizado

O que é Tobramicina PARI

Tobramicina PARI contém um antibiótico chamado tobramicina. Pertence a uma classe de antibióticos chamados aminoglicosídeos.

Para que é utilizado Tobramicina PARI

Tobramicina PARI é usado em doentes com idade igual ou superior a 6 anos com fibrose quística para tratar infeções pulmonares causadas por uma bactéria chamada *Pseudomonas aeruginosa*.

A *Pseudomonas aeruginosa* é uma bactéria que infeta os pulmões de doentes com fibrose quística nalguma altura durante as suas vidas. Se a infeção não for devidamente combatida, continuará a danificar os pulmões, causando mais problemas respiratórios.

Com funciona Tobramicina PARI

Quando inala Tobramicina PARI, o antibiótico consegue entrar diretamente nos seus pulmões para combater a bactéria que provoca a infeção. Funciona destruindo a produção de proteínas de que a bactéria necessita para construir as suas paredes celulares. Isto danifica as bactérias e acaba por as matar.

2. O que precisa de saber antes de tomar Tobramicina PARI

Não utilize Tobramicina PARI:

- se tem alergia (hipersensibilidade) à tobramicina ou a qualquer outro tipo de antibióticos de aminoglicosídeo ou a qualquer outro componente de Tobramicina PARI (indicados na secção 6).

Se isto se aplica a si, fale com o seu médico antes de usar Tobramicina PARI.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico caso esteja a passar ou tiver passado por uma das seguintes situações:

- problemas auditivos (incluindo ruídos nos ouvidos e tonturas);
- problemas nos rins;

- aperto no peito;
- sangue na sua expetoração (a substância que sai quando tosse);
- fraqueza muscular que perdura ou se agrava com o tempo, um sintoma muitas vezes relacionado com situações como miastenia (fraqueza muscular) ou doença de Parkinson.

Se qualquer destas situações se aplicar a si, informe o seu médico antes de utilizar Tobramicina PARI.

Se tiver problemas com a sua função auditiva ou renal, o seu médico poderá mandar fazer análises ao sangue para vigiar a quantidade de Tobramicina PARI no seu sistema.

Os medicamentos inalatórios podem provocar aperto no peito devido ao estreitamento das vias respiratórias e isto pode acontecer com o Tobramicina PARI. O seu médico pode pedir-lhe que use outros medicamentos adequados para alargar as vias respiratórias antes de usar Tobramicina PARI.

As estirpes de *Pseudomonas* podem tornar-se resistentes ao tratamento com um antibiótico ao longo do tempo. Isto significa que Tobramicina PARI pode não atuar tão bem como deveria ao longo do tempo. Fale com o seu médico se isto representar uma preocupação para si.

Se estiver a tomar tobramicina ou outro antibiótico aminoglicosido por via injetável, o risco de efeitos secundários pode aumentar e o seu médico irá vigiar esta situação conforme apropriado.

Crianças

O medicamento não é recomendado para utilização em crianças com menos de 6 anos.

Outros medicamentos e Tobramicina PARI

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Não deve tomar os seguintes medicamentos enquanto estiver a utilizar Tobramicina PARI:

- furosemida, um diurético (comprimido diurético);
- outros medicamentos com propriedades diuréticas tais como ureia ou manitol;
- outros medicamentos que podem afetar os seus rins ou audição:
 - anfotericina B, cefalotina, polimixinas (utilizadas para tratar infeções microbianas), ciclosporina, tacrolímus (usado para diminuir a atividade do sistema imunitário). Estes medicamentos podem afetar os rins;
 - compostos de platina tais como carboplatina e cisplatina (usados para tratar algumas formas de cancro). Estes medicamentos podem afetar os rins ou a audição.

Os seguintes medicamentos podem aumentar os riscos de ocorrência de efeitos prejudiciais se forem administrados enquanto também toma tobramicina ou outro antibiótico de aminoglicosido por injeção:

- anti-colinesterases tais como neostigmina e piridostigmina (usados para tratar a fraqueza muscular), ou toxina botulínica. Estes medicamentos podem causar o aparecimento ou agravamento da fraqueza muscular.

Se estiver a tomar um ou mais dos medicamentos acima mencionados, fale com o seu médico antes de usar Tobramicina PARI.

Não deverá misturar nem diluir Tobramicina PARI com qualquer outro medicamento no seu dispositivo nebulizador Tolero que é fornecido com Tobramicina PARI.

Se estiver a fazer tratamentos diferentes para a fibrose quística deverá tomá-los pela seguinte ordem:

1. Terapêutica com broncodilatador, tal com salbutamol
2. Fisioterapia respiratória
3. Outros medicamentos inalados
4. Tobramicina PARI

Confirme esta ordem igualmente junto do seu médico.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Não se sabe se a inalação deste medicamento durante a gravidez causa efeitos secundários. Quando administrados por via injetável, a tobramicina e outros antibióticos aminoglicosidos podem causar danos no feto, tais como surdez e problemas renais.

Se está a amamentar, deve falar com o seu médico antes de usar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

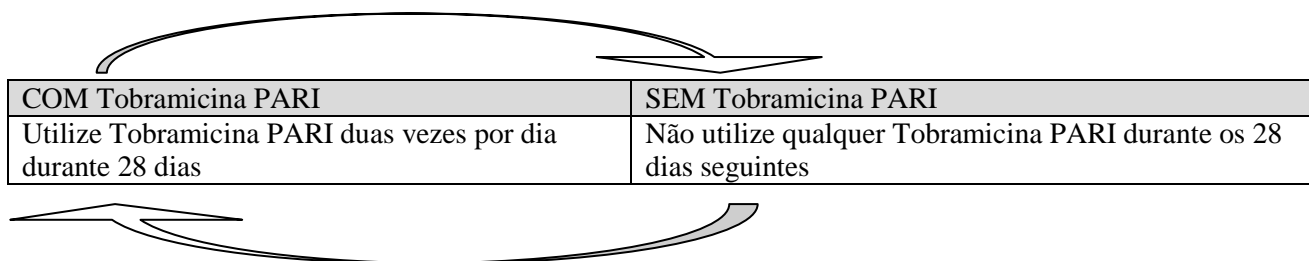
Não se prevê que Tobramicina PARI afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como utilizar Tobramicina PARI

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

A dose recomendada são duas ampolas por dia (uma de manhã e outra à noite) durante 28 dias.

- A dose é igual para todas as pessoas com 6 anos e mais.
- Inalar pela boca todo o conteúdo de uma ampola de manhã e uma ampola à noite usando o dispositivo nebulizador Tolero.
- É melhor fazer um intervalo o mais próximo possível de 12 horas entre as doses, mas este intervalo tem de ser no mínimo de 6 horas.
- Depois de ter utilizado o seu medicamento durante 28 dias, faz em seguida um intervalo de 28 dias, durante o qual não deve inalar qualquer Tobramicina PARI. Deve depois começar outro ciclo após o intervalo (conforme ilustrado).
- É importante continuar a usar o medicamento duas vezes por dia durante os 28 dias de tratamento e manter o ciclo de 28 dias de tratamento/28 dias sem tratamento.



COM Tobramicina PARI	SEM Tobramicina PARI
Utilize Tobramicina PARI duas vezes por dia durante 28 dias	Não utilize qualquer Tobramicina PARI durante os 28 dias seguintes

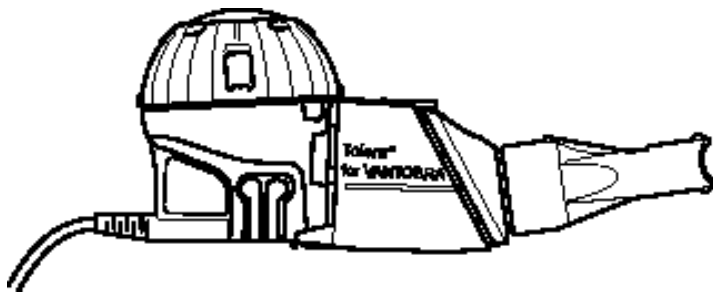
Repetir ciclo

Continue a utilizar Tobramicina PARI nesta base cíclica enquanto o seu médico o indicar.

Se tiver perguntas sobre durante quanto tempo deverá usar Tobramicina PARI fale com o seu médico ou farmacêutico.

Preparar Tobramicina PARI para inalação

- Use Tobramicina PARI apenas com o dispositivo nebulizador Tolero ilustrado na imagem em baixo para garantir que inala a dose correta. Não use o dispositivo nebulizador Tolero para qualquer outro medicamento.
- Leia as Instruções de Utilização fornecidas com o dispositivo antes de utilizar.



- Certifique-se de que tem um controlador eFlow *rapid* ou eBase para ligar o dispositivo nebulizador Tolero. O controlador respetivo deve ser prescrito pelo seu médico ou comprado separadamente.
- Lavar cuidadosamente as suas mãos com sabão e água.
- Remova uma ampola de Tobramicina PARI da saqueta de folha de alumínio imediatamente antes da inalação.
- Mantenha o resto do medicamento refrigerado na caixa original.
- Disponha todas as peças do dispositivo nebulizador Tolero sobre uma toalha de tecido ou de papel limpa e seca. Certifique-se de que o dispositivo nebulizador se encontra sobre uma superfície lisa e estável.
- Monte o dispositivo nebulizador Tolero conforme ilustrado nas Instruções de Utilização do dispositivo.
- Mantenha a ampola na vertical e bata ligeiramente antes de torcer a parte da cabeça para evitar entornar. Esvazie o conteúdo de uma ampola para o reservatório do medicamento do dispositivo nebulizador.
- Comece o seu tratamento sentado numa posição direita numa sala bem ventilada. Segure no dispositivo nebulizador horizontalmente e respire normalmente pela boca. Evite respirar pelo nariz. Continue a inspirar e a expirar confortavelmente até o tratamento estar terminado. Quando todo o medicamento tiver sido tomado, ouve o som que indica "tratamento completo".
- Se tiver de interromper o seu tratamento por qualquer motivo, carregue no botão On/Off e mantenha carregado durante um segundo. Para reiniciar o tratamento, carregue novamente no botão On/Off durante um segundo para retomar o tratamento.
- O dispositivo nebulizador Tolero deve ser limpo e desinfetado conforme descrito nas instruções de utilização do dispositivo.
- Use um novo dispositivo nebulizador Tolero para cada ciclo de tratamento (28 dias de tratamento) conforme fornecido com o medicamento.

Não utilize um sistema de nebulizador alternativo não testado porque pode alterar a quantidade de medicamento que chega aos pulmões. Isto, por sua vez pode alterar a eficácia e a segurança do medicamento.

Se utilizar mais Tobramicina PARI do que deveria

Se inalar demasiada Tobramicina PARI poderá ficar com uma voz muito rouca. Informe o seu médico o mais cedo que puder. Se Tobramicina PARI for engolido é pouco provável que provoque problemas graves uma vez que a tobramicina é fracamente absorvida pelo estômago mas ainda assim deve dizer ao seu médico logo que possível.

Caso se tenha esquecido de utilizar Tobramicina PARI

Se se esquecer de utilizar Tobramicina PARI e faltarem pelo menos 6 horas para a próxima dose, use a sua dose logo que possível. Caso contrário, espere pela dose seguinte. Não utilize uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de utilizar.

Se parar de utilizar Tobramicina PARI

Não pare de utilizar Tobramicina PARI a menos que o seu médico diga para o fazer, uma vez que a sua infeção pulmonar pode não estar suficientemente controlada e pode agravar-se.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos secundários podem ser graves

- aperto no peito com dificuldade em respirar (raros, afetando 1 em cada 1.000 pessoas)
- reações alérgicas incluindo urticária e comichão (muito raros, afetando 1 em 10.000 pessoas).

Se tem algum dos sintomas descritos, pare de tomar Tobramicina PARI e informe imediatamente o seu médico.

As pessoas com fibrose quística podem ter muitos sintomas da doença. Estes poderão ainda ocorrer enquanto se está a utilizar Tobramicina PARI mas não deverão ser tão frequentes ou piores do que antes.

Se a sua doença pulmonar parecer ter-se agravado enquanto está a usar Tobramicina PARI, informe imediatamente o seu médico.

Outros efeitos secundários podem incluir:

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- falta de ar
- alteração da voz (rouquidão)
- aumento da tosse
- dor de garganta

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- laringite (a inflamação da laringe pode causar alteração da voz, dor de garganta e dificuldade em engolir)
- Perda de voz
- Dor de cabeça, fraqueza
- hemorragia nasal, nariz com corrimento
- campainhas nos ouvidos (normalmente transitório), perda de audição, tonturas
- tosse com sangue, mais expectoração do que o normal, mal-estar no peito, asma, febre
- alterações do paladar, sensação de enjojo (náusea), feridas na boca, vontade de vomitar (vómito), perda de apetite
- erupção na pele
- dor torácica ou dor geral
- agravamento dos resultados dos testes da função pulmonar

Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- infeções micóticas da boca e garganta tais como sapinhos
- inchaço das glândulas linfáticas
- sonolência
- dor de ouvidos, problemas de ouvidos
- hiperventilação, níveis de oxigénio baixos no sangue, sinusite
- diarreia, dor no estômago e à volta do estômago
- pústulas vermelhas, pápulas na pele
- erupção urticariana, comichão
- dor de costas
- mal estar geral

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Tobramicina PARI

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na ampola, ou saqueta ou caixa após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Se não tiver um frigorífico disponível (como quando está a transportar o seu medicamento) pode guardar a caixa com o medicamento (saquetas abertas ou por abrir) a uma temperatura inferior a 25°C durante um período até 4 semanas. Se o medicamento tiver sido armazenado à temperatura ambiente durante mais de 4 semanas, tem de ser eliminado de acordo com os requisitos locais.

Não utilize este medicamento se verificar que ficou turvo ou se existirem partículas na solução.

Nunca guarde uma ampola aberta. Logo que seja aberta uma ampola deve ser usada imediatamente e qualquer produto restante deve ser eliminado.

Não deite fora quaisquer medicamentos no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tobramicina PARI

- A substância ativa é a tobramicina. Uma ampola contém 170 mg de tobramicina como dose única.
- Os outros componentes (excipientes) são: cloreto de sódio, cloreto de cálcio, sulfato de magnésio, água para preparações injetáveis, ácido sulfúrico e hidróxido de sódio para ajuste do pH.

Qual o aspeto de Tobramicina PARI e conteúdo da embalagem

A solução para inalação por nebulização Tobramicina PARI é fornecida numa ampola pronta a usar.

Tobramicina PARI é uma solução de cor transparente a ligeiramente amarelada que pode variar até um amarelo mais escuro. Isto não muda a forma como Tobramicina PARI funciona desde que as instruções de conservação tenham sido cumpridas.

As ampolas estão embaladas em saquetas, uma saqueta contém 8 ampolas que correspondem a 4 dias de tratamento.

Tobramicina PARI está disponível juntamente com um dispositivo nebulizador Tolero. É fornecida numa caixa que contém duas caixas interiores, uma com o medicamento (56 ampolas com solução para inalação por nebulização em 7 saquetas) e uma com o dispositivo nebulizador. Uma embalagem é suficiente para um ciclo de tratamento de 28 dias.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Alemanha

Tel.: +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10
Fax: +49 (0) 89 – 74 28 46 30
E-Mail: info@paripharma.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

Anexo IV

Conclusões relativas à similaridade e derrogação apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Similaridade**

O CHMP considera que o Tobramycin PARI é similar aos medicamentos órfãos autorizados no âmbito do artigo 3.º do Regulamento (CE) N.º 847/2000 da Comissão, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.

- **Derrogação**

O CHMP considera que, nos termos do artigo 8.º do Regulamento (CE) N.º 141/2000 e a seguinte derrogação estipulada no n.º 3 do artigo 8.º do mesmo Regulamento, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação, o titular da Autorização de Introdução no Mercado para o Tobi Podhaler deu o seu consentimento ao requerente.