

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr**TOBI**®

Solution de Tobramycine Pour Inhalation

Solution, 300 mg / 5 mL tobramycine (sous forme de sulfate), Inhalation

USP

ANTIBIOTIQUE RESPIRATOIRE

BGP Pharma ULC
85 Advance Road
Etobicoke, Ontario
M8Z 2S6

Date d'approbation initiale :
1999, FE, 16
Date de révision :
2023, DE, 05

Numéro de contrôle de la présentation : 275742

Pr**TOBI** est une marque déposée de BGP Exploitation de produits GmbH, utilisée avec la permission de BGP Pharma ULC, une société Mylan.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

[7 Mises en Garde et Précautions, Oreille/nez/gorge : Ototoxicité](#)

2023-12

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Allaitement	11
7.1.3 Enfants	11
7.1.4 Personnes âgées	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	12
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	17
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
9.4 Interactions médicament-médicament.....	17

9.5	Interactions médicament-aliment.....	18
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	18
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	18
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
10.1	Mode d'action	18
10.2	Pharmacodynamie	18
10.3	Pharmacocinétique	19
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	25
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	26
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	27
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	27
14	ESSAIS CLINIQUES	27
14.1	Essais cliniques par indication	27
	Prise en charge des patients atteints de fibrose kystique avec <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27
15	MICROBIOLOGIE	29
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	31
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	36

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TOBI (Solution de Tobramycine pour Inhalation, USP) est indiqué pour :

- le traitement de la fibrose kystique compliquée par des infections pulmonaires chroniques imputables à *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*).

La démonstration de l'innocuité et de l'efficacité de TOBI a été établie à partir des résultats de tests cliniques correspondant à 3 cycles (6 mois) de traitement pour ce qui est de l'efficacité, et jusqu'à 6 cycles (12 mois) de traitement dans le cas de l'innocuité.

L'innocuité et l'efficacité de TOBI n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 6 ans, les patients ayant un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) inférieur à 25 % ou supérieur à 75 % de la normale, ou les porteurs de *Burkholderia cepacia*.

Afin de réduire l'apparition de bactéries résistantes au médicament et de préserver l'efficacité de TOBI et des autres médicaments antibactériens, TOBI ne doit être utilisé que pour traiter les cas avérés ou fortement présumés d'infection causée par des bactéries.

La réalisation périodique de cultures et d'antibiogrammes permettra de détecter les changements de la flore microbienne et l'apparition d'une éventuelle antibiorésistance (voir [14.1 Essais cliniques par indication](#), et [15 MICROBIOLOGIE](#)).

1.1 Enfants

Enfants (≥ 6 ans à < 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de TOBI chez les enfants âgés de 6 ans et plus ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

Enfants (< 6 ans) : L'innocuité et l'efficacité de TOBI n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 6 ans. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication pour cette population de patients

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de TOBI est contre-indiqué :

- en cas d'hypersensibilité connue aux aminoglycosides ou qui présentent une hypersensibilité au produit ou à l'un des ingrédients de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à l'un des composants des gélules ou du récipient. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- TOBI (solution de tobramycine pour inhalation) doit être administré par inhalation orale et à l'aide d'un nébuliseur portatif réutilisable PARI LC PLUS^{MC} doté d'un compresseur DeVilbiss Pulmo-Aide^{MD}. TOBI n'est pas destiné à une administration sous-cutanée, intraveineuse ou intrathécal.
- La dose de TOBI à administrer est la même pour tous les patients âgés de 6 ans et plus, peu importe leur âge ou leur poids.
- L'innocuité et l'efficacité de TOBI n'ont pas été établies chez les patients ayant un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) inférieur à 25 % ou supérieur à 75 % de la normale ou les porteurs de *Burkholderia cepacia*.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- La posologie recommandée pour l'adulte et l'enfant de 6 ans ou plus est d'une ampoule unidose (300 mg) administrée 2 fois par jour (b.i.d.) pendant 28 jours. L'intervalle séparant 2 prises doit être le plus près possible de 12 heures et jamais moins de 6 heures.

Prendre TOBI 2 fois par jour pendant 28 jours. Après cette période, interrompre le traitement pendant 28 jours, puis recommencer un nouveau cycle de 28 jours, et ainsi de suite.

La posologie n'est pas fonction du poids du patient. Tous les patients doivent prendre une dose de 300 mg 2 fois par jour.

- **Posologie chez les populations particulières**

- **Enfants (< 6 ans)**

TOBI n'est pas indiqué pour ce groupe d'âge. Des études portant sur l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique n'ont pas été menées chez des patients de moins de 6 ans.

- **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

L'emploi de TOBI n'a pas été évalué chez les personnes âgées.

- **Patients atteints d'insuffisance rénale**

La tobramycine est essentiellement excrétée sous forme inchangée dans l'urine, et on s'attend à ce que l'exposition à la tobramycine soit modifiée par la fonction rénale. Aucune recommandation relative à la posologie n'est appuyée par des données ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal : Néphrotoxicité](#)).

- **Patients atteints d'insuffisance hépatique**

L'emploi de TOBI n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

- **Patients ayant subi une transplantation d'organe**

L'emploi de TOBI n'a pas été évalué chez les patients ayant subi une transplantation d'organe.

4.4 Administration

TOBI est conditionné en ampoule unidose à inhaler. Ne pas administrer TOBI par voie sous-cutanée, intraveineuse ou intrathécale.

TOBI s'administre pendant 15 minutes en moyenne, à l'aide d'un nébuliseur portatif réutilisable PARI LC PLUS^{MC} et d'un compresseur DeVilbiss Pulmo-Aide^{MD}. Le patient doit inhaler TOBI en position assise ou en station debout, tout en respirant normalement par l'embout buccal du nébuliseur. Le port d'un pince-nez peut aider le patient à respirer par la bouche.

Ne pas diluer TOBI ou le mélanger à de la dornase alfa (PULMOZYME[®]) dans le nébuliseur.

TOBI doit être conservé hors de la portée et de la vue des enfants entre les administrations, qui doivent se faire sous la supervision d'un adulte.

Lors des essais cliniques, les participants soumis à plusieurs traitements différents avaient pour instructions de prendre ces traitements avant TOBI.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose et qu'il doit prendre la suivante dans plus de 6 heures, il doit prendre la dose oubliée le plus rapidement possible. Sinon, il doit attendre de prendre la dose suivante et ne plus inhaler pour compenser la dose oubliée.

5 SURDOSAGE

Parmi les signes et symptômes d'une intoxication aiguë à la tobramycine administrée par voie intraveineuse (i.v.), on notera les étourdissements, les acouphènes, les vertiges, la baisse de perception des aigus, l'insuffisance respiratoire, le blocage neuromusculaire et l'insuffisance rénale. Néanmoins, la tobramycine a une moins grande biodisponibilité générale quand elle est administrée par inhalation. Prise par voie orale, elle n'est pas absorbée de façon notable. Il peut être utile d'établir les taux de la tobramycine sérique afin de dépister les cas de surdosage.

La toxicité aiguë commande l'arrêt immédiat du traitement par TOBI et la réalisation d'épreuves d'évaluation de la fonction rénale.

Dans l'hypothèse où le médecin traitant suspecte un cas de surdosage, il devra consulter le Centre antipoison le plus proche afin de se renseigner au sujet d'un antidote efficace. En cas de surdosage, il faut envisager la possibilité d'une interaction médicamenteuse et d'une altération subséquente de l'élimination des médicaments.

L'hémodialyse peut favoriser l'élimination de la tobramycine de l'organisme.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Inhalation par voie orale	Solution 300 mg / 5 mL tobramycine (sous forme de sulfate)	acide sulfurique, azote, chlorure de sodium, eau pour solution injectable et hydroxyde de sodium

Composition

TOBI (Solution de Tobramycine pour Inhalation, USP) est une solution aqueuse stérile, limpide, légèrement jaunâtre et apyrogène, dont le pH et la salinité ont été ajustés en vue de l'administration au moyen d'un nébuliseur réutilisable fonctionnant à l'air comprimé. Chaque ampoule unidose 5 mL contient 300 mg de tobramycine et 11,25 mg de chlorure de sodium en solution dans de l'eau stérile pour injection. L'ajout d'acide sulfurique et de soude caustique pour ajuster le pH à 6,0 donne lieu à la formation du sel de sulfate de tobramycine en solution. Le barbotage a été effectué à l'azote. Tous les ingrédients répondent aux normes USP. La préparation ne contient aucun conservateur.

Présentation

TOBI est livré en ampoules unidoses de 5 mL en polyéthylène basse densité, par boîte de 56 ampoules (14 sachets souples d'aluminium de 4 ampoules chacun).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'emploi de TOBI doit se faire avec prudence chez les patients souffrant de troubles rénaux, auditifs, vestibulaires ou neuromusculaires connus ou présumés.

Les patients recevant simultanément un aminoglycoside par voie parentérale doivent faire l'objet d'une surveillance clinique particulière (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)).

Il faut éviter d'employer TOBI en association avec d'autres médicaments pouvant avoir des effets neurotoxiques, néphrotoxiques ou ototoxiques (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

La prise d'aminoglycosides chez la femme enceinte peut occasionner des lésions fœtales. En effet, les antibiotiques de cette classe traversent la barrière placentaire et on a relevé plusieurs cas de surdité congénitale infantile totale, irréversible et bilatérale associés à l'emploi de la streptomycine par la mère au cours de la grossesse. Les femmes enceintes prenant TOBI, ou qui le deviennent pendant le traitement avec TOBI, doivent être informées des risques éventuels encourus par le fœtus (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Gastro-intestinal

- **Maladie Associée à *Clostridium Difficile***

Une maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) a été signalée avec l'utilisation de nombreux agents antibactériens, y compris la tobramycine. La gravité de la MACD peut aller d'une légère diarrhée à une colite mortelle. Il est important d'envisager un diagnostic de MACD chez les patients qui présentent une diarrhée, des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse ou de mégacôlon toxique ou une perforation du côlon consécutifs à l'administration de tout agent antibactérien. Selon les rapports, la MACD est survenue dans les 2 mois suivant l'administration des agents antibactériens.

Le traitement par des agents antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et permettre la prolifération de *Clostridium difficile*. Les toxines A et B produites par *Clostridium difficile* favorisent

l'apparition de la MACD. La MACD peut entraîner une morbidité et une mortalité importantes. La MACD peut être réfractaire au traitement antimicrobien.

Si le diagnostic de MACD est présumé ou confirmé, des mesures thérapeutiques appropriées doivent être mises en œuvre. En général, une MACD légère répond à l'arrêt du traitement par des agents antibactériens non dirigés contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou graves, il faut envisager une prise en charge par des liquides et des électrolytes, des suppléments de protéines et un agent antibactérien cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. Une évaluation chirurgicale doit être effectuée si la situation clinique l'exige, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves.

Immunitaire

- **Réactions allergiques**

De graves réactions d'hypersensibilité (allergie) ont été signalées à la suite de l'injection de tobramycine.

L'emploi de TOBI est contre-indiqué chez les personnes présentant des antécédents d'hypersensibilité connue aux aminosides. Si une réaction allergique au TOBI survient, arrêter l'administration du médicament et amorcer le traitement approprié (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Neurologique

- **Troubles neuromusculaires**

Utiliser TOBI avec prudence chez les patients atteints ou suspectés de troubles neuromusculaires, tels que la myasthénie grave ou la maladie de Parkinson, connus ou présumés. L'emploi d'un aminoside peut avoir un effet de type curarisant sur les fonctions neuromusculaires et aggraver l'affaiblissement musculaire.

Oreille/nez/gorge

- **Ototoxicité**

L'emploi de TOBI doit se faire avec prudence chez les patients souffrant de troubles auditifs ou vestibulaires connus ou présumés. Il se peut que ces patients ou ceux présentant un risque accru de troubles auditifs doivent subir une évaluation audiolgique avant d'entreprendre un traitement par TOBI.

On a fait état de cas d'ototoxicité caractérisés par des manifestations de toxicité auditive et vestibulaire chez des personnes sous antibiotiques de la classe des aminoglycosides. La toxicité vestibulaire peut se traduire par des vertiges, de l'ataxie ou des étourdissements. Les acouphènes sont un symptôme révélateur d'ototoxicité et leur apparition doit inciter à la prudence.

Lors des tests cliniques, des acouphènes passagers sont survenus chez huit des patients TOBI alors qu'aucun patient placebo n'en a souffert.

Pendant la surveillance consécutive à la commercialisation du produit, des pertes graves de l'acuité auditive ont été signalées chez certains patients recevant TOBI en association avec un aminoglycoside en administration parentérale, ou chez ceux pour qui un médicament de ce type avait été administré auparavant (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Si un patient se plaint d'acouphènes ou de perte d'acuité auditive au cours d'un traitement par TOBI, il est conseillé de lui faire subir une évaluation audiolgique. En présence d'une ototoxicité chez un

patient traité par TOBI, il faut interrompre l'administration de tobramycine jusqu'à ce que la concentration plasmatique soit inférieure à 2 µg/mL (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire : Dosage sérique](#)).

- **Risque d'ototoxicité due aux variants de l'ADN mitochondrial**

Des cas d'ototoxicité ont été observés avec les aminoglycosides chez des patients présentant certains variants du code mitochondrial du gène ARNr 12S (*MT-RNR1*), particulièrement le variant m.1555A>G. Ces patients peuvent présenter un risque accru d'ototoxicité. Une ototoxicité est survenue chez quelques patients malgré le fait que leur taux sérique d'aminoglycoside soient dans les limites de la marge recommandée. Dans les cas d'antécédents maternels connus d'ototoxicité due à l'emploi d'aminoglycoside ou d'un variant de l'ADN mitochondrial confirmé chez le patient, on doit considérer opter pour d'autres traitements que les aminoglycosides à moins que le risque accru de perte auditive permanente soit compensé par la gravité de l'infection et l'absence de traitements alternatifs efficaces et sécuritaires.

Rénal

- **Néphrotoxicité**

TOBI doit être administré avec prudence aux patients souffrant de troubles rénaux; la concentration plasmatique de tobramycine doit être surveillée chez ces patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)).

Aucune manifestation de toxicité rénale n'a été signalée au cours des 4^e, 5^e et 6^e cycles de traitement avec TOBI réalisés pendant les essais cliniques, malgré le fait que la néphrotoxicité soit liée à l'emploi d'antibiotiques de la classe des aminoglycosides. En présence de manifestations de toxicité rénale, il faut interrompre l'emploi de TOBI jusqu'à ce que le taux de tobramycine sérique descende en dessous de 2 µg/mL.

Respiratoire

- **Bronchospasme**

L'inhalation de TOBI peut provoquer un bronchospasme. Dans le cadre des essais cliniques comportant 3 cycles de thérapie avec TOBI, on a pu constater d'importantes variations du VEMS 30 minutes après l'inhalation du produit, avec des baisses d'au moins 20 % du VEMS chez 12 patients recevant TOBI (4,7 %) et chez 2 patients sous placebo (0,8 %). Le bronchospasme doit être traité avec la thérapie médicale appropriée (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Si un bronchospasme consécutif au traitement est observé, le médecin doit évaluer si les bienfaits du traitement par TOBI l'emportent sur les risques pour le patient. En présence d'une réaction allergique présumée, le traitement par TOBI doit être arrêté.

Sensibilité/résistance

- **Apparition de bactéries résistantes aux médicaments**

La prescription de TOBI en l'absence d'infection bactérienne avérée ou fortement présumée a peu de chances d'apporter des bienfaits au patient et risque de causer l'apparition de bactéries résistantes au traitement.

- **Risque de prolifération microbienne**

La prévalence des espèces *Aspergillus* et de *Candida albicans* a augmenté au cours d'un essai clinique pendant 3 cycles de traitement par TOBI.

L'utilisation de TOBI peut favoriser la sélection de microorganismes insensibles. Si une surinfection se déclare pendant le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

Immunitaire

- **Réactions allergiques**

De graves réactions d'hypersensibilité (allergie) ont été signalées à la suite de l'injection de tobramycine.

L'emploi de TOBI est contre-indiqué chez les personnes présentant des antécédents d'hypersensibilité connue aux aminosides. Si une réaction allergique au TOBI survient, arrêter l'administration du médicament et amorcer le traitement approprié (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#))

Surveillance et tests de laboratoire

- **Examens audiométriques**

Il se peut que les patients souffrant de troubles auditifs ou vestibulaires connus ou présumés et ceux présentant un risque accru de troubles auditifs doivent subir une évaluation audiolgogique avant d'entreprendre un traitement par TOBI. Les acouphènes peuvent être un symptôme révélateur d'ototoxicité et leur apparition doit inciter à la prudence. Si un patient se plaint d'acouphènes ou de perte d'acuité auditive au cours d'un traitement par TOBI, il est conseillé de lui faire subir une évaluation audiolgogique.

Lors des essais cliniques comportant quatre, cinq ou six cycles de traitement par TOBI, les examens audiométriques, dont le critère diagnostique considéré était une diminution bilatérale d'au moins 15 dB de la perception des hautes fréquences sur deux fréquences consécutives (jusqu'à 8000 Hz), n'ont révélé aucun cas de perte de l'acuité auditive. Toutefois, un petit nombre de patients du groupe TOBI se sont plaints d'acouphènes pendant les essais, et quelques cas occasionnels de perte grave de l'acuité auditive ont été signalés au cours de la surveillance qui a suivi la commercialisation du produit chez des individus prenant TOBI en association avec un aminoglycoside en administration parentérale ou ayant pris un tel produit auparavant (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

- **Dosage sérique**

Une surveillance de la concentration plasmatique de tobramycine s'impose chez les patients souffrant de troubles auditifs ou rénaux connus ou présumés ainsi que chez ceux qui reçoivent concomitamment un aminoside par voie parentérale. Ces derniers doivent faire l'objet d'une surveillance clinique particulière compte tenu du risque de toxicité cumulative.

En présence d'une ototoxicité ou d'une néphrotoxicité chez un patient traité par TOBI, il faut interrompre l'administration de tobramycine jusqu'à ce que la concentration plasmatique soit inférieure à 2 µg/mL.

Chez les patients traités par TOBI dont la fonction rénale est normale, la concentration sérique de tobramycine est d'environ 1 µg/mL une heure après administration du médicament. Des concentrations plasmatiques maximale et minimale supérieures de tobramycine à 12 µg/mL et à 2 µg/mL, respectivement, sont associées à une toxicité. Tout traitement par la tobramycine doit être arrêté si les concentrations dépassent ces valeurs.

Les concentrations sériques de tobramycine doivent être obtenues par ponction veineuse et non par un prélèvement sanguin au bout du doigt. La contamination de la peau des doigts par la tobramycine peut entraîner un dosage sérique faussement élevé. Le lavage des mains avant le prélèvement n'élimine pas complètement la contamination.

- **Fonction rénale**

Les analyses d'urine et les tests de fonction rénale sont laissés à la discrétion du médecin traitant.

Le pourcentage de patients dont la créatininémie a augmenté de 50 % au moins une fois entre le début de l'essai et la fin du troisième cycle (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)) était comparable pour le groupe traité et le groupe placebo.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Le traitement par la tobramycine pour inhalation n'a pas été évalué chez la femme enceinte.

Les aminosides peuvent occasionner des lésions fœtales (par exemple, surdité congénitale). Chez l'humain, il a été démontré que la tobramycine administrée par voie intraveineuse traverse la barrière placentaire et atteint la circulation du fœtus ainsi que le liquide amniotique.

La toxicité de TOBI sur les fonctions reproductrices n'a pas été étudiée. On sait toutefois que l'administration sous-cutanée de tobramycine n'a eu aucun effet tératogène chez les rats et les lapins auxquels ce produit avait été administré à raison de 100 ou 20 mg/kg/jour pendant l'organogenèse. Les doses équivalentes ou supérieures à 40 mg/kg/jour s'étant révélées hautement toxiques sur les lapins, il a été impossible d'évaluer le pouvoir tératogène de telles doses. Les études de reproduction effectuées sur les animaux n'ont pas porté sur le pouvoir ototoxique de la tobramycine sur la descendance.

Il ne faut entreprendre un traitement par TOBI durant la grossesse que si les bienfaits pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus ou l'enfant à naître. Les femmes enceintes prenant TOBI, ou qui deviennent enceintes pendant le traitement avec TOBI, doivent être informées des risques éventuels encourus par le fœtus.

7.1.2 Allaitement

On ignore si la tobramycine administrée par inhalation atteint des concentrations suffisantes pour passer dans le lait maternel. Étant donné les risques d'ototoxicité et de néphrotoxicité qui pèsent sur le nourrisson exposé à la tobramycine, la mère doit cesser l'allaitement ou l'emploi de TOBI.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 6 ans) : L'innocuité et l'efficacité de TOBI n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 6 ans. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication pour cette population de patients.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : L'emploi de TOBI n'a pas été évalué chez les personnes âgées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'emploi de TOBI (Solution de Tobramycine pour Inhalation, USP) a été généralement bien toléré par les 258 participants aux 2 essais cliniques atteints de fibrose kystique et âgés de 6 à 48 ans. En plus de leur traitement habituel contre la fibrose kystique, ces patients ont reçu TOBI par tranches de 28 jours séparées de congés thérapeutiques de 28 jours, sur un total de 24 semaines.

L'altération de la voix et les acouphènes sont les seuls effets indésirables signalés par un nombre sensiblement plus élevé de patients traités que dans le groupe sous placebo. Trente-trois des patients (13 %) TOBI se sont plaints d'une altération de la voix (dysphonie), comparativement à 17 (7 %) dans le groupe sous placebo. Cette altération de la voix (dysphonie) était plus fréquente pendant les périodes de traitement, alors qu'elle tendait à devenir épisodique, et cessait spontanément pendant les congés thérapeutiques.

Huit patients (3 %) du groupe TOBI se sont plaints d'acouphènes, alors qu'aucun cas n'a été signalé dans le groupe placebo. Ces effets passagers ont fini par disparaître sans qu'il ait été nécessaire d'interrompre le traitement, et ils n'ont pas été associés à perte de l'acuité auditive lors des tests audiométriques prévus au protocole (ces tests ne coïncidaient pas nécessairement au moment des épisodes d'acouphènes). Les acouphènes sont un symptôme révélateur de la toxicité cochléaire, et leur apparition justifie une surveillance étroite pour dépister toute baisse de perception des aigus (voir [Z MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Le nombre de patients s'étant plaints d'effets indésirables vestibulaires, notamment d'étourdissements, était similaire pour le groupe traité et le groupe placebo.

La créatininémie a augmenté d'au moins 50 % par rapport à sa valeur initiale chez 9 patients (3 %) recevant TOBI et 9 patients du groupe placebo (3 %). À la consultation suivante, la créatininémie avait diminué chez les 9 patients traités.

Tableau sommaire des effets indésirables du médicament observés durant les essais cliniques

La fréquence des effets indésirables survenus au cours du traitement chez plus de 1 % des patients traités par TOBI est présentée au Tableau 2.

Tableau 2 - Fréquence des effets indésirables survenus au cours du traitement chez plus de 1 % des patients traités par TOBI

	TOBI	
	Études contrôlées par placebo avec groupe parallèle (PC-TNDS-002 / PC-TNDS-003)	
	TOBI n = 258 (%)	Placebo n = 262 (%)
Poumons, thorax et médiastin		
Toux	23,6 %	21,0 %

	TOBI Études contrôlées par placebo avec groupe parallèle (PC-TNDS-002 / PC-TNDS-003)	
	TOBI n = 258 (%)	Placebo n = 262 (%)
Pharyngite	12,0 %	12,2 %
Rhinite	10,5 %	6,5 %
Hémoptysie	6,6 %	7,6 %
Toux grasse	6,6 %	8,8 %
Dysphonie	5,8 %	3,1 %
Troubles pulmonaires	5,0 %	4,6 %
Asthme	4,7 %	6,9 %
Dyspnée	4,3 %	8,8 %
Altération de la couleur des crachats	1,9 %	0,8 %
Bronchospasme	1,6 %	1,9 %
Laryngite	1,2 %	0,0 %
Appareil digestif		
Douleur abdominale	3,5 %	3,4 %
Vomissements	2,7 %	2,7 %
Nausées	1,6 %	2,7 %
Organisme en général et point d'administration		
Douleur thoracique	7,0 %	6,9 %
Asthénie	5,0 %	5,0 %
Pyrexie	2,3 %	2,7 %
Malaise	1,6 %	0,8 %
Douleur	1,2 %	1,9 %
Métabolisme et nutrition		
Anorexie	1,6 %	3,1 %
Appareil locomoteur et tissu conjonctif		
Dorsalgie	1,2 %	0,0 %
Myalgie	1,2 %	0,0 %

	TOBI Études contrôlées par placebo avec groupe parallèle (PC-TNDS-002 / PC-TNDS-003)	
	TOBI n = 258 (%)	Placebo n = 262 (%)
Systeme nerveux		
Dysgueusie	6,2 %	6,1 %
Céphalées	4,3 %	5,7 %
Étourdissements	1,6 %	1,5 %
Oreille et labyrinthe		
Acouphènes	1,2 %	0,0 %
Paramètres biologiques		
Baisse des résultats aux épreuves de la fonction pulmonaire	6,2 %	5,0 %

* Les effets indésirables du médicament observés durant les essais cliniques sont énumérés en fonction de la classification des termes du *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA).

On trouvera dans le Tableau 3 la liste des effets indésirables liés au traitement (signalés spontanément ou après questionnaire) survenus chez plus de 5 % des patients recevant TOBI pendant les 2 études de phase III comportant jusqu'à 3 cycles de thérapie (voir [14.1 Essais cliniques par indication](#)).

Tableau 3 - Fréquence des effets indésirables liés au traitement et survenus chez plus de 5 % des patients prenant TOBI pendant les essais de phase III (jusqu'à six mois de traitement)*

	TOBI n = 258 (%)	Placebo n = 262 (%)
Organisme en général		
Asthénie	35,7	39,3
Fièvre ¹	32,9	43,5
Maux de tête	26,7	32,1
Douleurs thoraciques	26,0	29,8
Douleurs abdominales	12,8	23,7
Douleurs	8,1	12,6
Lombalgie	7,0	8,0
Malaise	6,2	5,3
Appareil digestif		
Anorexie	18,6	27,9

	TOBI n = 258 (%)	Placebo n = 262 (%)
Vomissements	14,0	22,1
Nausées	11,2	16,0
Diarrhée	6,2	10,3
Métabolisme et nutrition		
Perte de poids	10,1	15,3
Systeme nerveux		
Étourdissements	5,8	7,6
Appareil respiratoire		
Aggravation de la toux	46,1	47,3
Pharyngite	38,0	39,3
Augmentation de l'expectoration	37,6	39,7
Rhinite	34,5	33,6
Dyspnée	33,7	38,5
Trouble pulmonaire	31,4	31,3
Altération de la couleur des crachats	21,3	19,8
Hémoptysie	19,4	23,7
Baisse de la fonction pulmonaire ²	16,3	15,3
Asthme	15,9	20,2
Altération de la voix	12,8	6,5
Sinusite	8,1	9,2
Épistaxis	7,0	6,5
Infection des voies resp. inférieures	5,8	8,0
Hyperventilation	5,4	9,9
Organes des sens		
Otalgie	7,4	8,8
Dysgueusie	6,6	6,9
Peau et annexes cutanées		
Érythème	5,4	6,1

¹ Comprend les plaintes subjectives de fièvre.

² Comprend les diminutions de la fonction pulmonaire observées à l'occasion des tests ou les baisses de la capacité pulmonaire visibles sur les clichés radiographiques et associées à une affection intercurrente ou à l'administration du médicament à l'étude.

* Les effets indésirables du médicament observés durant les essais cliniques sont énumérés en fonction des *Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms* (COSTART).

Lors des études de suivi médical, les effets indésirables figurant dans le tableau ci-dessous (voir Tableau 4) sont survenus plus fréquemment chez les patients ayant reçu TOBI durant 4 à 6 cycles (sur une période de 6 à 12 mois) que chez ceux soumis à ce traitement pendant ≤ 3 cycles ou moins (jusqu'à 6 mois). Ces données doivent être interprétées en tenant compte du rôle de l'évolution chronique de la maladie sur la recrudescence des effets indésirables.

Tableau 4 - Fréquence des effets indésirables liés au traitement¹ et survenus plus souvent chez les patients recevant TOBI pendant 6 à 12 mois*

Effet indésirable	de 4 à 6 cycles n = 192 (%)	3 cycles ou moins n = 204 (%)
Organisme en général		
Asthénie	44,3	38,2
Douleurs thoraciques	36,5	35,3
Lombalgie	10,4	5,9
Adénopathie	8,3	6,9
Frissons	6,8	5,9
Sudation	5,7	4,9
Appareil digestif		
Anorexie	29,2	27,5
Diarrhée	16,7	12,7
Muguet	6,3	2,5
Dyspepsie	5,2	4,9
Appareil locomoteur		
Myalgie	5,7	5,4
Appareil respiratoire		
Aggravation de la toux	49,5	48,0
Pharyngite	47,9	43,6
Augmentation des expectorations	43,8	38,2
Dyspnée	41,7	33,8
Rhinite	37,5	33,3
Hémoptysie	31,3	27,0
Baisse de la fonction pulmonaire	28,6	23,0
Asthme	28,1	23,5
Altération de la couleur des crachats	24,5	19,1

Effet indésirable	de 4 à 6 cycles n = 192 (%)	3 cycles ou moins n = 204 (%)
Infection des voies resp. supérieures	13,5	9,8
Altération de la voix	12,0	6,4
Hyperventilation	8,9	5,4
Laryngite	5,2	3,4
Organes des sens		
Otite moyenne	5,2	2,0

¹ Comprend les effets indésirables observés chez plus de 5 % des patients ayant reçu TOBI durant 4 à 6 cycles et à un rythme plus fréquent que chez les patients ayant reçu ce médicament durant ≤ 3 cycles ou moins. (Les patients ayant 3 cycles ou moins ont reçu du placebo pendant les études de phase III.)

* Les effets indésirables du médicament observés durant les essais cliniques sont énumérés en fonction des *Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms* (COSTART).

Dans le cadre de tests de suivi, les effets indésirables suivants ont été peu fréquemment observés chez les patients prenant simultanément TOBI et d'autres médicaments : mycose, hypoxie, aphtes buccaux et photosensibilité.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants, signalés après la commercialisation de TOBI, ont été tirés de déclarations spontanées et d'études de cas. Comme la notification de ces réactions n'est pas obligatoire et que la taille de la population visée est incertaine, on ne peut pas en évaluer correctement la fréquence, qui demeure dès lors inconnue.

Oreille et labyrinthe

Perte de l'acuité auditive

Peau et tissus sous-cutanés

Hypersensibilité, prurit, urticaire, érythème

Système nerveux

Aphonie, dysgueusie

Poumons, thorax et médiastin

Bronchospasme, douleur oropharyngée, augmentation des expectorations, douleur thoracique

Organisme en général et point d'administration

Diminution de l'appétit

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude clinique sur les interactions médicamenteuses existant avec TOBI n'a été menée. Le

tableau des effets indésirables observés pendant les essais cliniques était comparable pour l'ensemble de la population étudiée et chez les patients qui recevaient TOBI en association avec la dornase alfa (PULMOZYME®), un agoniste β -adrénergique, des corticostéroïdes pour inhalation, d'autres antibiotiques anti-*Pseudomonas* ou des aminoglycosides en administration parentérale. Pendant la surveillance post-commercialisation, quelques patients ont fait état d'une perte grave de l'acuité auditive alors qu'ils prenaient TOBI en association avec un aminoglycoside en administration parentérale, ou après l'administration d'un médicament de ce type.

Éviter d'employer TOBI en association à d'autres médicaments pouvant avoir des effets neurotoxiques, néphrotoxiques ou ototoxiques, ou immédiatement après la prise de ces médicaments.

L'administration de certains diurétiques peut augmenter la toxicité des aminoglycosides par altération des taux sériques et tissulaires de ces antibiotiques. Ne pas administrer TOBI conjointement à de l'acide étacrynique, du furosémide, de l'urée ou du mannitol intraveineux.

Selon les rapports, les médicaments suivants augmentent aussi la toxicité potentielle des aminoglycosides administrés par voie parentérale :

amphotéricine B, céfalotine, cyclosporine, tacrolimus, polymyxines (risque de néphrotoxicité accrue);

complexes de platine (risque de néphrotoxicité et d'ototoxicité accrues);

anticholinestérases, toxine botulinique (effets neuromusculaires).

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les concentrations sériques de tobramycine doivent être obtenues par ponction veineuse et non par un prélèvement sanguin au bout du doigt. La contamination de la peau des doigts par la tobramycine peut entraîner un dosage sérique faussement élevé. Le lavage des mains avant le prélèvement n'élimine pas complètement la contamination (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

TOBI (Solution de Tobramycine pour Inhalation, USP) est une préparation de tobramycine spécialement conçue pour être administrée par inhalation. Une fois TOBI inhalé, on peut détecter des taux élevés de tobramycine dans les expectorations des patients atteints de fibrose kystique (mucoviscidose). Le principe actif (tobramycine) est un antibiotique de la classe des aminoglycosides dérivé de *Streptomyces tenebrarius*. Molécule polaire cationique, la tobramycine ne traverse pas facilement les membranes épithéliales et s'apparente aux aminoglycosides sur le plan chimique et pharmacologique. Son action, principalement bactéricide, résulte de l'interruption de la synthèse protéique dans les bactéries sensibles.

10.2 Pharmacodynamie

Voir [15 MICROBIOLOGIE](#).

10.3 Pharmacocinétique

La concentration en tobramycine des expectorations varie considérablement. Le rendement variable des nébuliseurs employés pour l'inhalation ainsi que des différences individuelles relatives aux pathologies des voies respiratoires peuvent expliquer cette variabilité. Après l'administration de TOBI, la tobramycine se concentre surtout dans les expectorations des voies aériennes.

- **Concentration des expectorations en tobramycine**

Chez le patient atteint de fibrose kystique, la concentration moyenne des expectorations en tobramycine s'élève à 1237 µg/g (médiane de 959 µg/g; fourchette comprise entre 35 et 7417 µg/g) dix minutes après l'inhalation d'une première dose de 300 mg de TOBI. La tobramycine ne s'accumule pas dans les expectorations ; après 20 semaines de traitement selon le schéma posologique recommandé, la concentration moyenne des expectorations en tobramycine s'élève à 1154 µg/g (médiane de 818 µg/g; fourchette allant d'une concentration non quantifiable à 8085 µg/g) 10 minutes après l'inhalation du médicament. La concentration des expectorations en tobramycine varie beaucoup selon les patients et d'une prise à l'autre chez un même patient. Deux heures après l'inhalation, cette concentration chute à environ 14 % des concentrations en tobramycine dans les expectorations 10 minutes après l'inhalation.

- **Taux sérique de tobramycine**

Chez le patient atteint de fibrose kystique, le taux moyen de tobramycine sérique est de 0,95 µg/mL (médiane de 0,91 µg/mL; fourchette comprise entre un taux non quantifiable et 3,62 µg/mL) une heure après l'inhalation d'une dose de 300 mg de TOBI. Après 20 semaines d'un traitement conforme au schéma posologique, le taux moyen de tobramycine sérique est de 1,05 µg/mL (médiane de 0,94 µg/mL; fourchette comprise entre un taux non quantifiable et 3,41 µg/mL) une heure après l'inhalation.

- **Comportement pharmacocinétique systémique après l'administration de l'aérosol**

Le comportement pharmacocinétique de la tobramycine a été étudié dans le cadre de deux essais cliniques de phase III grâce à une méthode d'analyse par modélisation de la population. Les données issues de cette analyse ont été comparées à la documentation existante et figurent dans le Tableau 5.

Tableau 5 - Résumé des caractéristiques pharmacocinétiques de la tobramycine présente dans le sérum après l'administration de l'aérosol

Type de patient ¹	N ^{bre}	Dose	Nébuliseur	Ka (h ⁻¹)	T _{1/2α} (h)	T _{1/2β} (h)	V _{dée} (L)	Cl (L/h)	Méthode analytique ²	Référence
FK	247	300 mg	Pari LC Plus ^{MC}				57,3 ^{3,4}	5,79 ⁴	IFP	BGP

Type de patient ¹	N ^{bre}	Dose	Nébuliseur	Ka (h ⁻¹)	T _{1/2α} (h)	T _{1/2β} (h)	V _d (L)	Cl (L/h)	Méthode analytique ²	Référence
VS VA	5 5	300 mg	pneumatique			8,96 ± 0,47 11,23 ± 2,26			HPLC/ IE	Le Conte (1993) ; 147(5) :1279- 82
FK	6	600 mg	à ultrasons	1,98 ± 1,40 ⁵	1,54 ± 0,97	13,0 ± 5,2	96,9 ± 49,6	6,98 ± 2,89	IFP	Touw (1997) ; 41(1): 184-7

¹ FK = patient atteint de fibrose kystique ; VS = volontaire sain, VA = patient sous ventilation assistée

² HPLC = chromatographie liquide à haute performance ; IFP = épreuve d'immunofluorescence polarisée ; IE = dosage immunoenzymatique.

³ Paramètre corrigé selon la biodisponibilité absolue estimée.

⁴ Paramètre tiré de l'analyse pharmacocinétique de population (laboratoires Harris).

⁵ Moyenne ± écart-type.

Les comportements pharmacocinétiques systémiques de la tobramycine administrée par inhalation ou par voie parentérale sont comparables en termes d'élimination et de volume de distribution. Les évaluations de la demi-vie d'élimination terminale de la tobramycine sérique après l'administration de l'aérosol varient considérablement (de 1,3 à 13 heures). Les caractéristiques pharmacocinétiques systémiques de la tobramycine après l'administration de l'aérosol correspondent à un modèle à deux compartiments caractérisé par une élimination biexponentielle.

- **Taux de tobramycine dans le sérum et les expectorations après l'administration de l'aérosol**

Au cours d'une étude de phase II et des deux études de phase III, on a effectué le dosage de la tobramycine après administration dans le sérum et les expectorations. Les taux relevés dans le sérum et les expectorations après l'administration de l'aérosol dans le cadre des études cliniques de Novartis, ainsi que dans la documentation existante, figurent dans le Tableau 6.

Tableau 6 - Taux de tobramycine dans le sérum et les sécrétions bronchiques/expectorations après l'administration de l'aérosol

Type de patient ¹	N ^{bre}	Dose/fréquence d'administration	Nébuliseur	Sérum (S)		Sécrétions bronchiques (sb)/ Expectorations (E)			Ratio S : E ⁴	Référence
				Délai de prélèvement	Taux (µg/mL) ²	Délai de prélèvement	Taux sb (µg/mL)	Taux E (µg/g)		
FK	61 61 61	300 mg/b.i.d. 300 mg/b.i.d. de 600 à 1200 mg/b.i.d.	Pari LC Jet Sidestream Jet UltraNeb	1 h 1 h 1 h	0,57 ± 0,38 0,74 ± 0,43 0,79 ± 0,76	1 h 1 h 1 h		139 ± 56 116 ± 183 388 ± 451	1,2 ± 1,3 1,9 ± 1,9 0,70 ± 1,3	BGP
FK	247	300 mg/b.i.d. 3 cycles de 28 jours	Pari LC Plus Jet	1 h	1,01 ± 0,57	0,167 h		1199,2 ± 1115,8	0,191	BGP
FK	6	10,2 mg/kg	Wisto Senior	1 h	1,27 ± 1,07				NS	Touw (1997) ; 41(1): 184-7)
AR	20	80 mg en une prise	Non précisé	1 h	< 0,1 à 0,2	0,5 h		2,0 ± 2,26	NS	Baran (1990) ; 84(3): 203-4
FK et AR	14	80 mg/b.i.d.	Non précisé	1 h	< 0,1 à 0,4					Gappa (1988) ; Suppl 143:7 4-6
VS VA CP/CT CP/CT	5 5 5 5	300 mg en une prise	Atomeca Pneumatic	de 0,25 à 24 h de 0,25 à 24 h 0,5 h 0,5 h	0,27 ± 0,15 < 0,1 0,43 0,55	4 h 12 h		5,57 ± 5,52 ³ 3,61 ± 4,34 ³	NS	Le Conte (1993) ; 147(5) : 1279- 82
FK et AR	27	120 mg en une prise	Medix World Traveler- Intersurgical			de 0,25 à 1 h		401		Mukh opadh yay (1994) ; 88(3): 203- 11

Type de patient ¹	N ^{bre}	Dose/fréquence d'administration	Nébuliseur	Sérum (S)		Sécrétions bronchiques (sb)/ Expectorations (E)			Ratio S : E ⁴	Référence
				Délai de prélèvement	Taux (µg/mL) ²	Délai de prélèvement	Taux sb (µg/mL)	Taux E (µg/g)		
FK et AR	22	666 ± 195 mg/t.i.d.	UltraNeb 100	NR	< 0,1 à 1,5	0 h (immédiatement après l'inhalation)		2300 ± 1900	NS	Smith (1989) & Weber (1989) ; 7(4):265-71
FK et AR	9 9 9 9	40 mg une fois par appareil	Pulmo-Aide UltraNeb UltraNeb UltraNeb			0,05 h		de 0 à 629 de 16 à 1343 de 35 à 1980 de 94 à 3385		Weber (1994) : 17(5):331-9

¹ FK = patient atteint de fibrose kystique ; VS = volontaire sain ; VA = patient sous ventilation assistée ; CP/CT = patient atteint de cancer du poumon et ayant subi une chirurgie thoracique ; AR = affection respiratoire ; NS = non signalé.

² Moyenne ± écart-type.

³ Taux tissulaire mesuré à la biopsie des poumons.

⁴ Rapport moyen sérum/expectorations chez 56, 59 et 57 patients utilisant respectivement les appareils Pari LC, Sidestream et UltraNeb.

b.i.d. = deux fois par jour ; t.i.d = trois fois par jour ; NS = non reporté

Les taux sériques obtenus lors des essais cliniques sont comparables à ceux relevés dans la documentation relative à l'administration d'aérosol de tobramycine chez les patients atteints de fibrose kystique, et se situent en dessous des taux qui suivent l'administration parentérale de doses thérapeutiques (entre 1,7 et 4,0 mg/kg). Dans le cadre des essais cliniques, le taux moyen de tobramycine détecté dans les expectorations 10 minutes après l'inhalation au moyen du nébuliseur Pari LC Plus^{MC} était d'environ 1200 µg/g (médiane = 959 µg/g ; fourchette comprise entre 35 et 7417 µg/g). Chez 97 % des patients, le taux de tobramycine dans les expectorations dépassait la valeur cible de 128 µg/g.

Absorption

- **Pharmacologie animale**

- **Comportement pharmacocinétique de la tobramycine en solution pour inhalation**

L'absorption de la tobramycine par voie systémique a été observée après l'administration de cet antibiotique sous forme d'aérosol dans les poumons dans le cadre de trois études d'inhalation

réalisées sur des animaux de laboratoire : une étude de 14 jours sur des rats et des cochons d'Inde, une autre étude de 14 jours sur des rats, et enfin une étude de 6 mois sur des rats (Tableau 7).

Dans l'ensemble, le pic sérique de la tobramycine observé après l'administration de l'aérosol augmente de façon à peu près linéaire avec des doses inhalées supposées croissantes, jusqu'à concurrence de 15 mg/kg environ. Avec des doses supérieures à 15 mg/kg, le pic sérique plafonne entre 12 et 22 µg/mL (environ 12 à 22 fois supérieur au pic sérique de 1 µg/mL qui suit l'inhalation biquotidienne de 300 mg de TOBI relevé pour les deux études de phase III contrôlées par placebo).

Aucun signe d'accumulation n'a été observé chez les rats et les cochons d'Inde qui avaient reçu de la tobramycine par inhalation strictement nasale pendant 14 jours consécutifs. Les taux sériques moyens de tobramycine sont restés également constants lors de l'étude de toxicité de six mois effectuée sur des rats auxquels on administrait ce produit strictement par inhalation nasale. Ceci indique que l'administration prolongée de la tobramycine n'en affecte pas l'absorption systémique.

Tableau 7 - Comportement pharmacocinétique de la tobramycine administrée par inhalation chez l'animal

Dose ^a (mg/kg/jour) ^b [dose quotidienne estimée chez l'homme - dqeh] ^c	C _{max} (µg/mL)	Remarques
Rat (Sprague Dawley) Durée du traitement : 14 jours Voie d'administration : inhalation nasale		
Solution à 6 % 30 min \ 7,4 mg/kg/jour [6 x la dqeh]	jour 1 - jour 14 7,2 - 4,5	Taux de tobramycine sériques augmentant généralement avec la dose inhalée. Taux semblables dans les différents groupes après 1 et 14 jours de traitement, mais indécélables 24 heures après la dernière inhalation. Aucun signe d'accumulation dans le sang malgré les inhalations répétées. Aucun effet provenant de l'inhalation préalable de sulfate de salbutamol USP sur le taux de tobramycine sérique.
60 min \ 14,5 mg/kg/jour [12 x la dqeh]	11,4 - 7,8	
120 min \ 28,9 mg/kg/jour [24 x la dqeh]	15,8 - 11,4	
30 min \ 6,0 mg/kg/jour après adm. de salbutamol pendant 15 min [5 x la dqeh]	6,4 - 4,8	
Rat (Sprague Dawley) Durée du traitement : 14 jours Voie d'administration : inhalation nasale		

Dose^a (mg/kg/jour)^b [dose quotidienne estimée chez l'homme - dqeh]^c	C_{max} (µg/mL)	Remarques
Solution à 6 % 6 heures \ 97 mg/kg/jour [81 x la dqeh] Solution à 10 % 6 heures \ 131 mg/kg/jour [109 x la dqeh]	jour 1 - jour 14 14,6 - 11,4 22,5 - 17,8	Taux de tobramycine sériques augmentant généralement avec la dose inhalée, mais pas de façon proportionnelle. Taux semblables dans les différents groupes après 1 et 14 jours de traitement, mais indécélables 24 heures après la dernière inhalation. Aucun signe d'accumulation dans le sang malgré les inhalations répétées.
Cochon d'Inde (Hartley) Durée du traitement : 14 jours		
Voie d'administration : inhalation nasale		
Solution à 6 % 30 min \ 4,5 mg/kg/jour [4 x la dqeh] 60 min \ 9,1 mg/kg/jour [8 x la dqeh] 120 min \ 19,8 mg/kg/jour [17 x la dqeh] 30 min \ 4,0 mg/kg/jour après l'adm. de salbutamol pendant 15 min [3 x la dqeh]	jour 1 - jour 14 4,6 - 7,0 8,2 - 8,4 9,1 - 8,1 4,0 - 3,0	Taux de tobramycine sériques augmentant avec la dose dans les groupes recevant des doses minimales (4,1 mg/kg) et intermédiaires (9,1 mg/kg) ; taux comparables dans les groupes recevant des doses intermédiaires et élevées (19,8 mg/kg). Taux semblables dans les différents groupes après 1 et 14 jours de traitement, mais indécélables 24 heures après la dernière inhalation. Aucun signe d'accumulation dans le sang malgré les inhalations répétées. Aucun effet provenant de l'inhalation préalable de sulfate de salbutamol USP sur le taux de tobramycine sérique.
Rat (Sprague Dawley) Durée du traitement : 6 mois		
Voie d'administration : inhalation nasale		
Solution à 6 % 20 min \ 4,9 mg/kg/jour [4 x la dqeh] 60 min \ 14,3 mg/kg/jour [12 x la dqeh] 180 min \ 57,5 mg/kg/jour [48 x la dqeh]	jour 1 - jour 14 5,6 - 4,1 17,6 - 8,0 32,6 - 13,9	Taux moyen de tobramycine sériques proportionnel à la dose totale administrée dans les groupes recevant les doses minimales et intermédiaires, mais non dans le cas des doses les plus élevées, indiquant ainsi un taux limite d'absorption à fortes doses. Aucun signe d'accumulation, bien que les taux moyens de tobramycine sériques aient varié pendant l'essai, notamment chez les animaux traités à forte dose. Diminution générale des taux de tobramycine sériques avec le temps. Avec une dose d'environ 58 mg/kg/jour, exposition systémique considérable.

^a À l'exclusion des groupes témoins.

^b Évaluation de la dose déposée dans les poumons. Chez l'animal, cette évaluation a été calculée d'après l'équation suivante :

$$\text{Dose quotidienne (mg/kg)} = \frac{\text{Concentration de l'exposition (mg/L)} \times \text{Volume inhalé (L)} \times \% \text{ Dépôt}}{\text{Poids de l'animal (kg)}}$$

Formule : Concentration d'exposition = concentration en tobramycine déterminée par analyse ; Volume inhalé = 250 mL/min x durée d'exposition (en min) chez le rat, 300 mL/min chez le cochon d'Inde ; poids = 250 et 300 g respectivement chez les rats femelles et mâles, et 500 et 600 g respectivement chez les cochons d'Inde femelles et mâles ; Pourcentage de dépôt = 50 % de la dose inhalée sous forme d'aérosol pour les conduits aériens dont la masse du diamètre aérodynamique moyen se situe entre 2 et 3 µm.

^c Les diverses estimations des doses administrées aux animaux sont exprimées en multiples de la dose clinique quotidienne supposée atteindre les voies aériennes chez l'homme (2 x 5 mL de solution de tobramycine à 6 % [300 mg/dose]) et administrée au moyen d'un nébuliseur PARI LC^{MC} ayant un rendement de 10 % sur des patients atteints de fibrose kystique, pesant environ 50 kg (1,2 mg/kg/jour) et retenus pour les essais pharmacocinétiques. La même dose de tobramycine a été administrée dans le cadre des essais pivots, mais au moyen cette fois du nébuliseur PARI LC PLUS^{MC}, qui possède un meilleur rendement. On estime que le nébuliseur PARI LC PLUS^{MC} permet d'exposer les voies aériennes à environ deux fois plus de tobramycine que le nébuliseur PARI LC^{MC} utilisé dans le cadre des tests sur animaux.

Élimination

Chez les patients atteints de fibrose kystique, la demi-vie d'élimination sérique terminale apparente de la tobramycine après l'inhalation d'une dose unique de 300 mg de TOBI était de 3 heures. En supposant que la tobramycine absorbée par inhalation réagisse de la même façon que la tobramycine administrée par voie i.v., la fraction absorbée par voie systémique est éliminée principalement par filtration glomérulaire. Quant à la fraction de tobramycine non absorbée après la prise de TOBI, il est probable qu'elle soit éliminée dans les expectorations ou par voie gastro-intestinale.

Populations et états pathologiques particuliers

- **L'âge** : Quoi qu'il en soit, ce taux tend à augmenter dans les expectorations avec l'âge des individus (fourchette comprise entre 6 et 48 ans). Néanmoins, ce facteur a été jugé négligeable du point de vue clinique en raison des variations considérables observées dans chacune des tranches d'âge (de 6 à 12 ans, de 13 à 17 ans et 18 ans ou plus).
- **Sexe** : Aucune différence significative du taux de tobramycine dans les expectorations ou le sérum n'a été relevée entre les patients des deux sexes.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver TOBI au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C. Les sachets (intacts ou ouverts) peuvent être conservés à température ambiante (inférieure à 25 °C) jusqu'à 28 jours. Utiliser TOBI avant la date de péremption imprimée sur l'ampoule, si le produit est réfrigéré (entre 2 et 8 °C), ou dans un délai de 28 jours s'il est conservé à la température ambiante (inférieure à 25 °C).

Des ampoules TOBI ne doivent pas être exposées à la lumière intense. La solution contenue dans l'ampoule est légèrement jaunâtre, mais peut foncer avec le temps si elle n'est pas réfrigérée ; un changement de couleur ne signifie toutefois pas que la qualité du produit est altérée dans la mesure où la solution a été conservée conformément aux instructions.

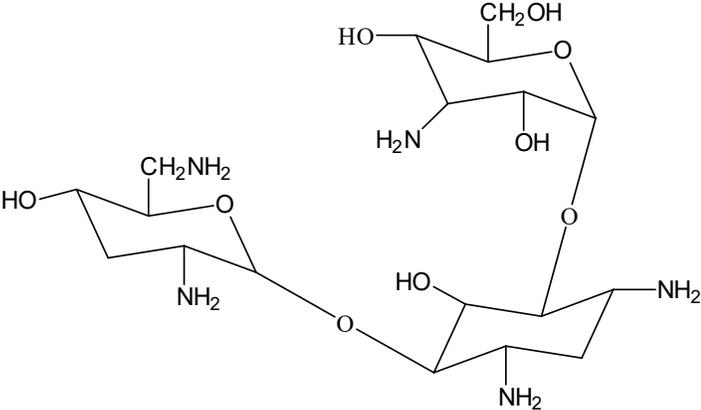
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune instruction particulière de manipulation n'est requise pour ce médicament.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	tobramycine
Nom chimique :	O-3-amino-3-désoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-O-[2,6-diamino-2,3,6-tridésoxy- α -D-ribo-hexopyranosyl-(1 \rightarrow 6)]-2-désoxy-L-streptomine
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{18}H_{37}N_5O_9$ 467,52
Formule de structure :	

Propriétés physicochimiques :	La tobramycine est une poudre cristalline de couleur blanche ou blanchâtre, soluble dans 1,5 volume d'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 95 %, et pratiquement insoluble dans le chloroforme et l'éther. Le pH de la tobramycine diluée au dixième se situe entre 9 et 11. La température de fusion de la tobramycine est de 217 °C.
-------------------------------	--

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Prise en charge des patients atteints de fibrose kystique avec *Pseudomonas aeruginosa*

Deux essais (étude 1 et étude 2) en double aveugle portant sur des patients atteints de fibrose kystique avec *Pseudomonas aeruginosa*, sélectionnés de façon aléatoire et répartis en groupes parallèles, dont un groupe de contrôle sous placebo, ont été réalisés dans 69 centres de traitement de la fibrose kystique aux États-Unis sur une durée de 24 semaines. Les enfants de moins de six ans, et les patients dont la créatininémie était supérieure à 2 mg/dL ou dont les expectorations contenaient *Burkholderia cepacia* ont été exclus de ces essais. Chez tous les participants, le volume expiratoire

maximum/seconde initial (VEMS) se situait entre 25 et 75 % de la normale. Au cours de ces essais, 258 patients ont reçu TOBI à titre externe (voir Tableau 8) au moyen d'un nébuliseur portatif réutilisable PARI LC PLUS^{MC} et d'un compresseur DeVilbiss Pulmo-Aide^{MD}.

Tableau 8 – Schémas posologiques utilisés pendant les essais cliniques

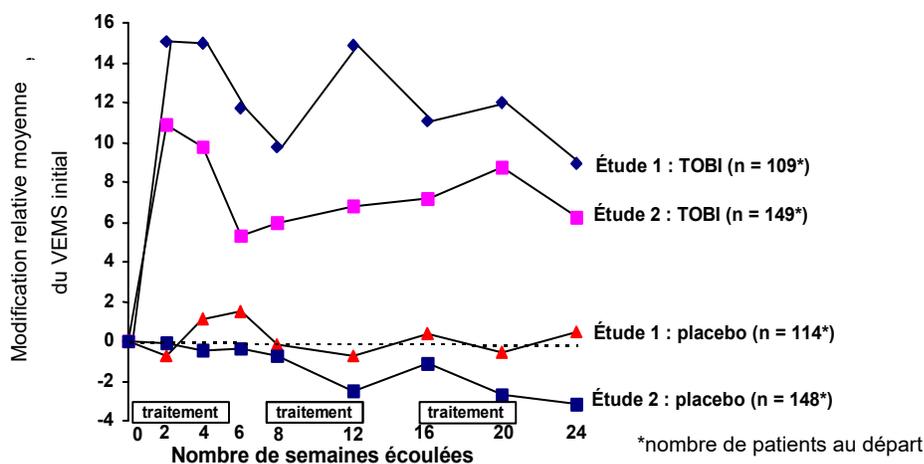
	1 ^{er} cycle		2 ^e cycle		3 ^e cycle	
	28 jours	28 jours	28 jours	28 jours	28 jours	28 jours
TOBI n = 258	TOBI 300 mg b.i.d.	congé thérapeutique	TOBI 300 mg b.i.d.	congé thérapeutique	TOBI 300 mg b.i.d.	congé thérapeutique
Placebo n = 262	placebo b.i.d.	congé thérapeutique	placebo b.i.d.	congé thérapeutique	placebo b.i.d.	congé thérapeutique

b.i.d = deux fois par jour.

Tous les patients ont reçu TOBI ou le placebo (solution saline contenant 1,25 mg aromatisée à la quinine) en plus du traitement standard préconisé contre la fibrose kystique, lequel comporte l'administration par voies orale et parentérale d'agents anti-*Pseudomonas*, l'emploi d'agonistes β_2 -adrénergiques et d'acide cromoglycique, l'inhalation de corticostéroïdes et, le recours aux techniques de dégagement des voies aériennes. En outre, environ 77 % des participants ont reçu simultanément de la dornase alfa (PULMOZYME®).

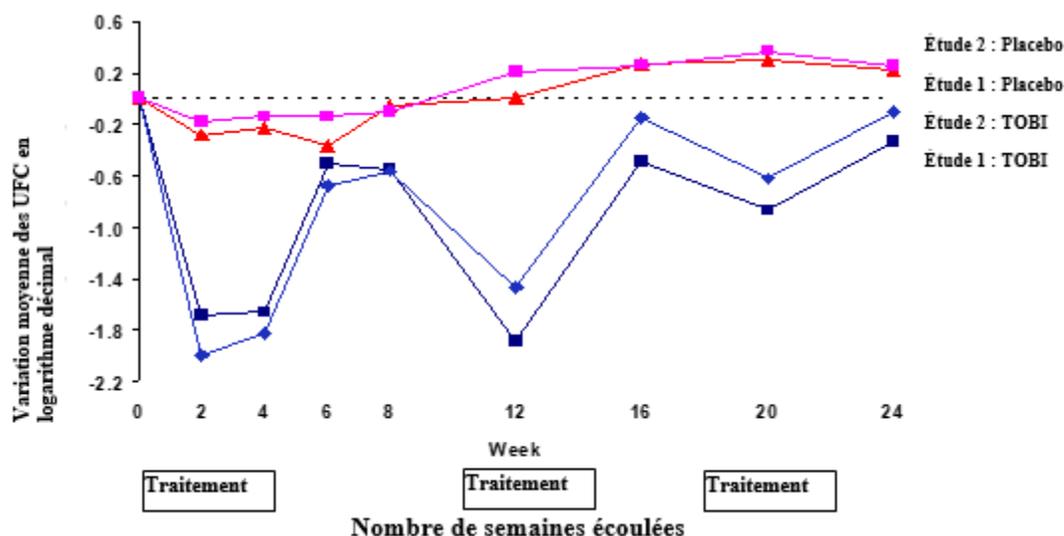
Les deux essais ont permis de constater une amélioration significative de la fonction pulmonaire chez les patients recevant TOBI. Dans le groupe TOBI des participants à l'étude 1, cette amélioration s'est traduite par une augmentation moyenne d'environ 11 % (valeur de départ établie à la semaine 0) du VEMS au début au cours des 24 semaines de traitement, alors que dans le groupe placebo, aucune amélioration du VEMS n'a été relevée en moyenne. Dans le cadre de l'étude 2, cette amélioration était en moyenne de 7 % environ chez les patients traités, et d'environ 1 % dans le groupe placebo. La modification relative moyenne du VEMS observée au cours des 24 semaines de traitement dans le cadre des deux essais est illustrée en Figure 1.

Figure 1 - Modification relative moyenne du VEMS initial



Dans les deux essais, la prise de TOBI a entraîné une diminution significative (environ un logarithme décimal) du nombre d'UFC (Unité Formant Colonie) de *P. aeruginosa* dans les expectorations au cours des périodes de traitement. La densité microbienne des expectorations revenait à sa valeur initiale pendant les congés thérapeutiques. Les diminutions de la densité des expectorations en bactéries étaient moins importantes à chaque nouveau cycle (voir Figure 2).

Figure 2 - Variation moyenne absolue du nombre initial d'UFC en logarithme décimal



Les participants traités avec TOBI ont été hospitalisés sur une durée moyenne de 5,1 jours, et ceux du groupe placebo pendant 8,1 jours. L'antibiothérapie anti-*Pseudomonas* s'est étalée sur 9,6 jours chez les patients TOBI, et sur 14,1 jours dans le groupe placebo. Au cours des six mois de traitement, 40% des patients sous TOBI et 53 % des patients sous placebo ont reçu des antibiotiques anti-*Pseudomonas* par voie parentérale.

Comparé au placebo, le traitement actif en trois cycles a occasionné une baisse de la sensibilité *in vitro* à la tobramycine des isolats de *P. aeruginosa*. Ainsi, le pourcentage de patients chez lesquels l'inhibition des isolats de *P. aeruginosa* exigeait une CMI (Concentration Minimale d'Inhibition) en tobramycine égale ou supérieure à 16 µg/mL est passé de 13 % à 23 % au terme des six mois de traitement avec TOBI, comparé au groupe placebo dont les chiffres étaient respectivement de 10 et 8 %.

La relation entre la sensibilité *in vitro* des bactéries à la tobramycine et les résultats cliniques consécutifs à l'emploi de TOBI n'est toujours pas éclaircie. Toutefois, quatre des patients sous TOBI avec une CMI relative aux isolats de *P. aeruginosa* égale ou supérieure à 128 µg/mL au début de l'essai, n'ont eu ni une amélioration du VEMS ni une diminution de la densité microbienne des expectorations.

Au cours des trois cycles de traitement avec TOBI, on a pu observer une baisse de la concentration de *S. aureus* dans les expectorations, alors que la concentration des genres *Aspergillus* et *C. albicans* avait augmenté.

15 MICROBIOLOGIE

In vitro, la tobramycine est active contre une large variété de micro-organismes gram négatifs,

notamment *P. aeruginosa*. En concentration égale ou légèrement supérieure à la concentration inhibitrice, la tobramycine a une action bactéricide.

- **Sensibilité aux antibiotiques**

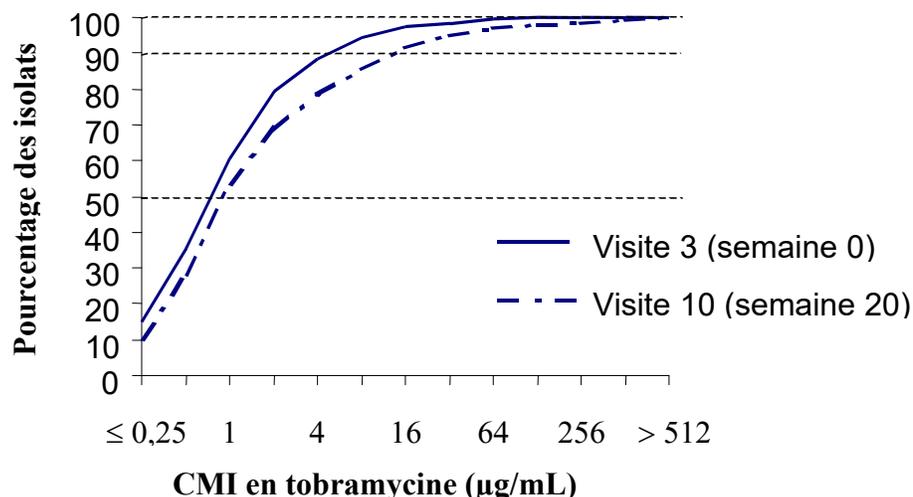
Un seul crachat prélevé chez un patient atteint de fibrose kystique peut contenir plusieurs types morphologiques de *P. aeruginosa*; la sensibilité *in vitro* à la tobramycine de chaque type morphologique de cette bactérie peut varier.

On pourra avoir recours aux méthodes de vérification de la sensibilité *in vitro* des micro-organismes à la tobramycine pour usage parentéral afin de vérifier la sensibilité de *P. aeruginosa* isolé chez les patients atteints de fibrose kystique.

Le seuil de sensibilité établi pour l'administration parentérale de tobramycine ne s'applique pas à la préparation TOBI pour inhalation. La relation entre les résultats des épreuves de vérification de la sensibilité *in vitro* et les données cliniques du traitement par TOBI n'est pas encore éclaircie (voir [14.1 Essais cliniques par indication](#)).

Comme indiqué en Figure 3, la sensibilité *in vitro* à la tobramycine des isolats de *P. aeruginosa* tendait à diminuer chez les participants aux deux essais ayant reçu TOBI pendant six mois (trois cycles), contrairement au groupe placebo. La portée clinique de ces observations nécessite des recherches plus approfondies pour ce qui est du traitement des infections à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de fibrose kystique (voir [14.1 Essais cliniques par indication](#)). On a observé une baisse semblable de la sensibilité à l'amikacine chez des patients traités avec TOBI pendant trois cycles.

Figure 3 - Répartition des fréquences cumulées des valeurs CMI de tobramycine pour tous les isolats de *P. aeruginosa* (trois cycles de traitement avec TOBI)



- **Effets sur la flore respiratoire**

Aucun élément ne permet de supposer que le traitement de trois cycles maximum avec TOBI ait favorisé une recrudescence des cas de surinfection à *B. cepacia* ou à *A. xylosoxidans* (voir Tableau 9). Entre les 3^e et 10^e visites (semaines 0 et 20), le nombre de patients recevant TOBI et infectés par *H. influenzae* et *S. aureus* a diminué. Aucun changement apparent n'est survenu dans le nombre de patients infectés par *S. pneumoniae*. Cependant, le nombre de patients du groupe TOBI infectés par *Aspergillus* sp. ou *C. albicans* a augmenté entre les 3^e et 10^e visites (semaines 0 et 20). La portée clinique de ces observations n'est pas éclaircie (voir Tableau 10).

Tableau 9 - Nombre de patients avec des infections survenant lors du traitement par des micro-organismes intrinsèquement résistants à la tobramycine et survenues lors des études contrôlées par placebo

Agent pathogène	TOBI	Placebo
	N = 258 (%)	N = 262 (%)
<i>B. cepacia</i>	0 (0,0)	1 (0,4)
<i>S. maltophilia</i>	6 (2,3)	10 (3,8)
<i>A. xylosoxidans</i>	1 (0,4)	3 (1,1)

Tableau 10 - Nombre de patients chez qui des agents pathogènes gram positifs ou fongiques ont été isolés (3^e et 10^e visites, semaines 0 et 20) lors des études contrôlées par placebo

Agent pathogène	TOBI		Placebo	
	3 ^e visite	10 ^e visite	3 ^e visite	10 ^e visite
	N = 258 (%)	N = 234 (%)	N = 262 (%)	N = 234 (%)
<i>H. influenzae</i>	11 (4,3)	0 (0,0)	12 (4,6)	7 (3,0)
<i>S. aureus</i>	109 (42,2)	78 (33,3)	91 (34,7)	93 (39,7)
<i>S. pneumoniae</i>	6 (2,3)	3 (1,3)	10 (3,8)	7 (3,0)
<i>Aspergillus</i> sp.	52 (20,2)	70 (29,9)	62 (23,7)	47 (20,1)
<i>C. albicans</i>	110 (42,6)	134 (57,3)	109 (41,6)	110 (47,0)
Autre pathogène fongique	14 (5,4)	12 (5,1)	8 (3,0)	5 (2,1)

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

- **Étude de toxicité : administration par inhalation**

Trois études portant sur la toxicité de la tobramycine administrée par inhalation ont été réalisées dans le but d'établir l'innocuité de cette voie d'administration chez l'homme : une étude de 14 jours sur des rats et des cochons d'Inde, une autre étude de 14 jours sur des rats, et enfin une étude de 6 mois sur des rats. Les conditions d'exposition reproduisaient le plus fidèlement possible l'administration en milieu clinique, en l'occurrence la posologie quotidienne et les caractéristiques de l'aérosol. Il n'a pas

été possible de déterminer un seuil de tolérance maximal type pour chaque dose de TOBI faute de pouvoir prolonger l'exposition des cochons d'Inde (au-delà de trois heures) et des rats (au-delà de six heures) sans risquer de les faire mourir pour des raisons indépendantes du traitement médicamenteux (par exemple, la déshydratation ou l'hypothermie).

L'inhalation de tobramycine a été bien tolérée par les rats et les cochons d'Inde, et n'a occasionné aucune manifestation clinique de toxicité ou de mortalité attribuable à l'emploi du médicament, même aux doses les plus fortes (voir les Tableaux 11, 12 et 13).

Tableau 11 - Toxicité de la tobramycine administrée par inhalation pendant 14 jours (rats et cochons d'Inde)

CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉTUDE	RÉSULTATS
<p>Espèces : rat Sprague-Dawley cochon d'Inde Hartley (mâles et femelles, 10/sexe/dose)</p> <p>Voie d'administration : inhalation nasale</p> <p>Durée du traitement : jusqu'à 2 heures /jour 14 jours consécutifs</p> <p>Solutions administrées : Tobramycine à 6 % dans un soluté physiologique à 0,225%, pH de 6,0 témoin : soluté physiologique à 0,225%, pH de 6,0</p> <p>Doses : mg/kg/jour (multiple de la dose quotidienne chez l'homme)</p> <p>Rats</p> <p>Groupe 1 : 120 min, traitement avec le témoin Groupe 2 : 30 min \ 7,4 mg/kg/jour (6 x) Groupe 3 : 60 min \ 14,5 mg/kg/jour (12 x) Groupe 4 : 120 min \ 28,9 mg/kg/jour (24 x) Groupe 5 : inhalation préalable de salbutamol pendant 15 min, puis 30 min \ 6,0 mg/kg/jour (5 x)</p> <p>Cochon d'Inde</p> <p>Groupe 1 : 120 min, traitement avec le témoin Groupe 2 : 30 min \ 4,5 mg/kg/jour (4 x) Groupe 3 : 60 min \ 9,1 mg/kg/jour (8 x) Groupe 4 : 120 min \ 19,8 mg/kg/jour (17 x) Groupe 5 : inhalation préalable de salbutamol</p>	<p>Évaluation des réactions locales et générales à l'inhalation de tobramycine sous forme d'aérosol sur deux espèces animales, ainsi que des effets d'un traitement préalable par bronchodilatateur sur ces réactions. La concentration sans effet indésirable observé (CSEIO) était d'environ 12 fois (rat) et 4 fois (cochon d'Inde) la valeur estimée (1,2 mg/kg) de la dose atteignant quotidiennement les voies aériennes chez l'homme.</p> <p>Aucune manifestation clinique de toxicité observée chez les rats, ni de pathologie macroscopique ou de pathologie microscopique liée au traitement. Absence d'effet décelable du traitement préalable au salbutamol avec les paramètres retenus.</p> <p>Aucune manifestation clinique de toxicité observée chez les cochons d'Inde.</p> <p>Augmentation du poids de certains organes liée à l'emploi des doses les plus fortes de tobramycine (poumon chez le rat mâle, rein chez le cochon d'Inde des deux sexes à la dose la plus forte). Aucune pathologie tissulaire dans ces organes, ni dans la cochlée des cochons d'Inde. Effet non spécifique lié à l'emploi de l'aérosol sur l'endothélium du larynx et de la trachée chez les cochons d'Inde des deux sexes avec les doses les plus fortes.</p>

pendant 15 min, puis 30 min \ 3,9 mg/kg/jour (3 x)	
--	--

Tableau 12 - Toxicité de la tobramycine administrée par inhalation pendant 14 jours (rat)

CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉTUDE	RÉSULTATS
<p>Espèce : rat Sprague-Dawley (mâles et femelles, 10/sexe/dose)</p> <p>Voie d'administration : inhalation nasale</p> <p>Durée du traitement : 6 heures /jour 14 jours consécutifs</p> <p>Solutions administrées :</p> <p>tobramycine à 6 % dans un soluté physiologique à 0,225%, pH de 6,0</p> <p>tobramycine à 10 % dans un soluté physiologique à 0,225%, pH de 6,0</p> <p>témoin : soluté physiologique à 0,225 %, pH de 6,0</p> <p>Doses : mg/kg/jour (multiple de la dose quotidienne chez l'homme)</p> <p>Groupe 1 : traitement avec le témoin</p> <p>Groupe 2 : 97 mg/kg/jour (81 x) (sol. à 6 %)</p> <p>Groupe 3 : 131 mg/kg/jour (109 x) (sol. à 10 %)</p>	<p>Évaluation des réactions locales et générales des rats exposés à la tobramycine sous forme d'aérosol en doses considérablement plus élevées que la dose clinique (81 et 109 fois la dose estimée pour l'homme) et sur une longue durée (6 heures). Augmentation du poids des poumons et des reins chez les femelles, surtout à la dose la plus forte. Effets histologiques non spécifiques liés à l'emploi de l'aérosol sur l'épithélium nasal et trachéal, avec élévation du nombre de macrophages pulmonaires. La CSEIO n'a pas pu être établie en raison de l'hyperplasie de l'épithélium bronchoalvéolaire consécutive à l'administration des deux doses de tobramycine testées.</p>

Tableau 13 - Toxicité de la tobramycine administrée par inhalation pendant 6 mois (rat)

CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉTUDE	RÉSULTATS
-----------------------------	-----------

<p>Espèce : rat Sprague-Dawley (mâles et femelles, 20/sexe/dose)</p> <p>Voie d'administration : inhalation nasale</p> <p>Durée du traitement : jusqu'à 3 heures/jour tous les jours pendant 6 mois, puis récupération de 28 jours</p> <p>Solutions administrées :</p> <p>tobramycine à 6 % dans un soluté physiologique à 0,225%, pH de 6,0</p> <p>témoin : soluté physiologique à 0,225%, pH de 6,0</p> <p>Doses : mg/kg/jour (multiple de la dose quotidienne chez l'homme)</p> <p>Groupe 1 : traitement avec le témoin</p> <p>Groupe 2 : 20 min \ 4,9 mg/kg/jour (4 x)</p> <p>Groupe 3 : 60 min \ 14,3 mg/kg/jour (12 x)</p> <p>Groupe 4 : 180 min \ 57,5 mg/kg/jour (48 x)</p>	<p>Évaluation des éventuels effets toxiques et caractérisation de la réponse à la dose chez le rat après exposition à la tobramycine sous forme d'aérosol. Période de récupération de quatre semaines (équivalent au congé thérapeutique chez l'homme lors des essais cliniques) permettant d'évaluer une éventuelle rétrocession ou évolution des manifestations de toxicité consécutives à une exposition quotidienne de six mois.</p> <p>Aucune manifestation clinique de toxicité observée. Aucune lésion macroscopique liée au traitement observée à l'autopsie.</p> <p>Disparition presque complète des lésions pulmonaires (semblables à celles observées pendant l'étude de 14 jours chez le rat) après la période de récupération de 4 semaines, et retour des poumons et des reins à un poids normal après leur augmentation de volume consécutif au traitement.</p> <p>Néphropathie chronique caractérisée par une dégénérescence tubulaire, une minéralisation, une régénération tubulaire de compensation et la présence de cylindres protéiques, observée dans tous les groupes, y compris le groupe témoin. Fréquence plus élevée dans le groupe traité aux doses les plus fortes, témoignant de l'effet accélérateur du traitement à la tobramycine sur ce processus.</p> <p>Altérations hyperplasiques bénignes touchant l'épithélium muqueux de l'appareil respiratoire et constituant vraisemblablement une réaction d'adaptation à l'exposition continue à l'aérosol compte tenu de la disparition spontanée de ces altérations à l'arrêt du traitement.</p>
--	--

Cancérogénicité :

Une étude d'une durée de deux ans, menée sur le rat, comportant l'inhalation de TOBI et visant à évaluer le pouvoir cancérogène de ce produit a été menée à terme. Les rats ont été exposés à TOBI jusqu'à 1,5 heure par jour durant 95 semaines. On a observé chez les rats des taux de tobramycine sérique pouvant atteindre 35 µg/mL, comparativement à un taux maximal de 3,62 µg/mL observé lors des essais cliniques chez les patients atteints de fibrose kystique. Aucune augmentation de l'incidence de tumeurs de quelque type que ce soit liée à l'exposition au médicament n'a été observée.

Génotoxicité :

Aucune étude de mutagénicité n'a été faite avec TOBI. Le pouvoir génotoxique de tobramycine a été évalué grâce à une série de tests *in vitro* et *in vivo*. La réalisation du test d'Ames, sur cinq souches de testeurs, n'a entraîné aucune augmentation notable du nombre de mutants inverses, qu'il y ait ou non eu activation métabolique. L'exposition de cellules de lymphome de souris à des doses de tobramycine jusqu'à 5000 µg/mL n'a entraîné aucune mutation, avec ou sans activation métabolique du S9. De même, l'exposition de cellules ovariennes de hamster chinois à la tobramycine, avec ou sans activation métabolique, n'a pas provoqué d'aberrations chromosomiques. Enfin, les résultats du test du micronoyau de souris effectué *in vivo* avec la tobramycine se sont révélés négatifs.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Aucune étude de reproduction n'a été faite avec TOBI. Cependant, l'administration par voie sous-cutanée de doses de tobramycine jusqu'à 100 mg/kg n'a eu aucun effet néfaste sur l'accouplement ou la fertilité de rats mâles et femelles.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTOBI®

Solution de Tobramycine pour Inhalation, USP

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **TOBI** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **TOBI**.

Pour quoi TOBI est-il utilisé?

- TOBI est utilisé pour traiter des personnes (de 6 ans ou plus) atteintes de fibrose kystique qui ont une infection des poumons causée par la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* (voir la section « Qu'est-ce que *Pseudomonas aeruginosa*? » ci-dessous).

Les médicaments antibactériens comme TOBI ne traitent que les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales comme le rhume. Même si vous vous sentez mieux au début du traitement, il faut utiliser TOBI exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Un mauvais usage ou un abus de TOBI pourrait entraîner la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par TOBI (résistance). TOBI ne serait alors plus efficace pour vous plus tard. Ne partagez votre médicament.

Comment TOBI agit-il?

TOBI contient une substance appelée tobramycine. La tobramycine est un antibiotique de la classe des aminoglycosides. TOBI est inhalé (inspiré) directement dans les poumons de manière à ce que l'antibiotique puisse tuer la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* qui cause l'infection. TOBI agit en aidant à combattre les infections pulmonaires et à améliorer la respiration chez les personnes atteintes de fibrose kystique.

Qu'est-ce que *Pseudomonas aeruginosa*?

C'est une bactérie très répandue qui infecte un jour ou l'autre les poumons de presque toutes les personnes atteintes de fibrose kystique. Certaines personnes contractent cette infection lorsqu'elles sont très jeunes, et d'autres seulement lorsqu'elles sont plus âgées. C'est l'une des bactéries les plus nocives pour les personnes atteintes de fibrose kystique. Si l'infection n'est pas traitée convenablement, elle continuera d'endommager les poumons, ce qui entraînera d'autres problèmes respiratoires.

Quels sont les ingrédients dans TOBI?

Ingrédient médicinaux : tobramycine

Ingrédients non médicinaux : acide sulfurique, azote, chlorure de sodium, eau pour solution injectable et hydroxyde de sodium.

TOBI est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution : ampoule de 300 mg/5 mL

Ne prenez pas TOBI si :

- vous êtes allergique à la tobramycine ou à tout autre antibiotique de la classe des aminoglycosides, tel que l'amikacine, la gentamycine, la kanamycine, la paromomycine et la streptomycine;
- vous êtes allergique à l'un des autres ingrédients de TOBI (voir « Quels sont les ingrédients de TOBI? »).

Si c'est votre cas, **informez-en votre professionnel de la santé avant de prendre TOBI.**

Si vous pensez être allergique, demandez conseil à votre professionnel de la santé.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TOBI, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez ou avez eu des problèmes d'audition (y compris des bruits dans les oreilles comme un bourdonnement ou un sifflement, des étourdissements ou tout changement de l'audition).
- votre mère a eu des troubles d'audition après avoir pris un antibiotique appelé aminoglycoside.
- avez été informé que vous avez un changement génétique liés à des troubles de l'audition.
- souffrez de troubles vestibulaires (troubles de l'oreille interne et du système nerveux) qui peuvent causer des vertiges (perte d'équilibre) et des étourdissements.
- avez des problèmes aux reins.
- avez une difficulté inhabituelle à respirer accompagnée d'une respiration sifflante, d'une toux ou d'une sensation d'oppression dans la poitrine.
- avez du sang dans vos expectorations (la substance que vous crachez en toussant).
- avez la maladie de Parkinson.
- êtes atteint de myasthénie grave, une maladie chronique qui entraîne une faiblesse musculaire.
- allaitez ou prévoyez le faire.
- prenez déjà un antibiotique injectable de la classe des aminosides, car l'ajout d'un autre médicament de cette classe peut causer une perte d'audition, des problèmes aux reins ou des étourdissements.
- prenez tout autre médicament.

Autres mises en garde à connaître :

Grossesse : Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TOBI. On ne sait pas si l'inhalation de ce médicament pendant la grossesse a des effets néfastes sur le fœtus. Lorsqu'il est administré par injection, le médicament contenu dans TOBI peut causer des dommages au fœtus, notamment la surdité. Votre professionnel de la santé vous dira si vous pouvez prendre TOBI pendant votre grossesse.

Allaitement : Lorsqu'il est administré par injection, le médicament contenu dans TOBI peut passer dans le lait maternel. On ne connaît pas la quantité de TOBI qui peut se retrouver dans le lait maternel après inhalation. TOBI pourrait causer des problèmes au fœtus, notamment des troubles auditifs et rénaux. Comme il s'agit d'un médicament important pour votre santé, vous devriez arrêter d'allaiter, ou cesser de prendre TOBI.

TOBI fait partie d'une classe d'antibiotiques qui peuvent causer une perte d'acuité auditive, des étourdissements ou des problèmes rénaux. Si vous utilisez TOBI et que vous avez ou risquez d'avoir des problèmes auditifs ou rénaux, votre professionnel de la santé pourrait demander des analyses de sang

pour vérifier si vos reins fonctionnent bien. Il pourrait aussi vous faire subir un test de l'ouïe pour s'assurer que TOBI n'altère pas votre acuité auditive.

Enfants et adolescents : Les parents doivent aider leurs enfants qui commencent à suivre un traitement par TOBI, particulièrement s'ils sont âgés de 10 ans ou moins, et continuer de les superviser tout au long du traitement.

TOBI peut être pris par les enfants âgés de 6 ans ou plus et par les adolescents. TOBI ne doit pas être administré à des enfants de moins de 6 ans.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : accordez-vous du temps après avoir pris TOBI pour voir comment vous vous sentez avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec TOBI :

Vous ne devez pas prendre les médicaments ci-dessous durant le traitement par TOBI :

- furosémide ou acide étacrynique, qui sont des diurétiques (médicaments qui éliminent l'eau);
- urée ou mannitol administré par voie intraveineuse.

Vous ne devez pas prendre les médicaments suivants pendant un traitement par TOBI, ni peu de temps après la fin d'un traitement par TOBI :

- médicaments (y compris la tobramycine ou un autre antibiotique injectable de la classe des aminoglycosides) qui peuvent avoir des effets nocifs sur votre système nerveux, vos reins ou votre acuité auditive. Cette interaction peut causer une perte d'acuité auditive, des étourdissements ou des problèmes rénaux.

La prise de certains médicaments en même temps que la perfusion de tobramycine ou d'un autre antibiotique de la classe des aminoglycosides peut accroître le risque d'apparition d'effets nocifs.

Veillez informer votre médecin si vous prenez les médicaments suivants :

- amphotéricine C, céfalotine, cyclosporine, tacrolimus, polymyxines : ces médicaments pourraient entraîner des lésions aux reins.
- complexes de platine (tels que le carboplatine et le cisplatine) : ces médicaments pourraient avoir un effet nocif sur les reins ou l'audition.
- anticholinestérasés (comme la néostigmine et la pyridostigmine) ou toxine botulinique : ces médicaments peuvent causer l'apparition ou l'aggravation d'une faiblesse musculaire.

De nombreux autres médicaments peuvent -avoir des effets nocifs sur votre système nerveux, vos reins ou votre audition. Indiquez à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, même ceux qui ne sont pas mentionnés sur cette liste.

Comment prendre TOBI :

- TOBI est une solution expressément conçue pour être inhalée au moyen d'un nébuliseur réutilisable PARI LC PLUS^{MC} et d'un compresseur d'air DeVilbiss Pulmo-Aide^{MD} (voir les instructions détaillées dans la section « **Comment administrer TOBI** » ci-dessous).

- Prenez TOBI exactement comme votre professionnel de la santé vous a dit de le faire. Si vous avez des doutes, adressez-vous à votre professionnel de la santé.
- Prenez TOBI aux mêmes heures chaque jour, ce qui vous aidera à ne pas oublier vos doses.
- NE mélangez PAS TOBI à la dornase alfa (PULMOZYME®) dans le nébuliseur.
- Veuillez vérifier l'ordre d'administration des médicaments avec votre médecin. Si vous utilisez plusieurs médicaments et suivez d'autres traitements pour la fibrose kystique, TOBI devrait toujours être pris en dernier. Prenez vos médicaments dans l'ordre suivant :
 - 1) bronchodilatateur;
 - 2) kinésithérapie respiratoire;
 - 3) autres médicaments administrés par inhalation;
 - 4) TOBI.
- Continuez à prendre TOBI aussi longtemps que votre professionnel de la santé vous dira de le faire.
- Si vous avez des questions sur la durée de votre traitement par TOBI, posez-les à votre médecin ou à votre pharmacien.

Comment administrer TOBI :

Les renseignements ci-dessous ne doivent pas remplacer une consultation avec votre professionnel de la santé et avec votre équipe de soins de la fibrose kystique sur la bonne façon de prendre les médicaments ou d'utiliser le matériel d'inhalation.

TOBI est expressément conçu pour être inhalé au moyen du nébuliseur réutilisable PARI LC PLUS^{MC} et du compresseur d'air DeVilbiss Pulmo-Aide^{MD}. Vous pouvez prendre TOBI à la maison, à l'école ou au travail. Vous trouverez ci-dessous le mode d'emploi du compresseur d'air DeVilbiss Pulmo-Aide^{MD} et du nébuliseur réutilisable PARI LC PLUS^{MC} pour administrer TOBI.

Vous aurez besoin des fournitures suivantes :

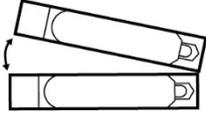
- ampoule (flacon) de TOBI en plastique,
- compresseur DeVilbiss Pulmo-Aide^{MD},
- nébuliseur réutilisable PARI LC PLUS^{MC},
- tuyau de raccordement du nébuliseur au compresseur,
- essuie-tout ou serviettes propres,
- pince-nez (facultatif).

Il est important de vérifier le bon fonctionnement du nébuliseur et du compresseur avant de commencer un traitement par TOBI.

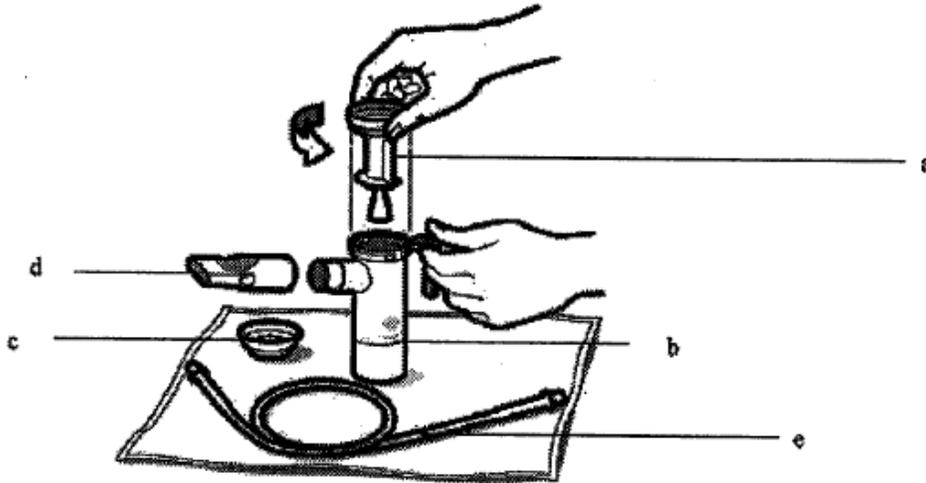
Remarque : Veuillez lire les instructions du fabricant pour l'utilisation et l'entretien de ces appareils.

Préparation pour l'inhalation de TOBI :

1. Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau savonneuse.
- 2a. Chaque sachet d'aluminium contient quatre ampoules de TOBI.
- 2b. Détachez l'une des ampoules en tirant délicatement sur la languette d'attache à la base. Rangez le reste des ampoules au réfrigérateur conformément aux instructions.



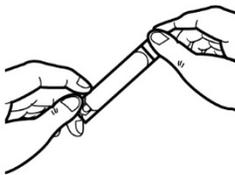
3. Disposez les pièces du nébuliseur PARI LC PLUS^{MC} sur une serviette ou un essuie-tout propre et sec. Vous devriez avoir les pièces suivantes : partie supérieure du nébuliseur (a), partie inférieure du nébuliseur (b), couvercle de la soupape d'aspiration (c), embout buccal pourvu d'une soupape (d) et tuyau (e) sur une serviette ou un essuie-tout propre et sec.



4. Retirez la partie supérieure du nébuliseur en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, puis en la soulevant. Déposez la partie supérieure sur un essuie-tout ou une serviette propre. Mettez le récipient du nébuliseur en position verticale sur l'essuie-tout ou la serviette.

5. Raccordez l'un des embouts du tuyau à la sortie d'air du compresseur. Le tuyau doit s'ajuster parfaitement à la sortie. Branchez le compresseur dans une prise de courant.

6. Maintenez d'une main la languette située à la base de l'ampoule et ouvrez celle-ci en dévissant le capuchon de l'autre main. N'appuyez pas sur l'ampoule tant que vous n'êtes pas prêt à en vider le contenu dans le récipient.



7. Videz la **totalité** du contenu de l'ampoule dans le récipient du nébuliseur.

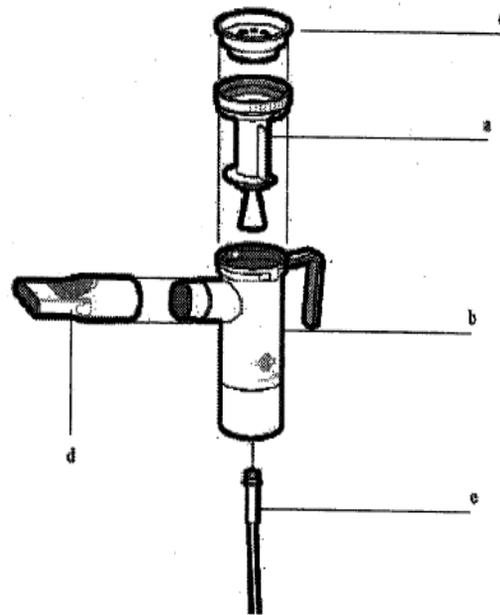


8. Remettez la partie supérieure du nébuliseur en place (a).

Remarque : Pour cela, placez le demi-cercle (situé à mi-hauteur de la tige, sur la partie supérieure du nébuliseur), en face de la sortie du nébuliseur (voir illustration). Vissez la partie supérieure du nébuliseur sur le récipient en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre.

9. Fixez l'embout buccal (d) sur la sortie du nébuliseur, puis enfoncez fermement le couvercle de la soupape d'aspiration (c) dans la partie supérieure du nébuliseur. Remarque : La soupape d'aspiration doit s'ajuster parfaitement sur la partie supérieure.

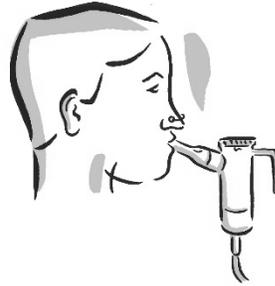
10. Raccordez l'extrémité libre du tuyau (e) du compresseur sur la prise d'air située à la base du nébuliseur tout en maintenant ce dernier en position verticale. Vérifiez que le tuyau est fermement fixé à la prise d'air.



Traitement par TOBI :

1. Mettez le compresseur sous tension (« On »).
2. Vérifiez qu'une vaporisation continue sort de l'embout buccal. Si rien ne sort de l'embout, vérifiez tous les raccords du tuyau et le bon fonctionnement du compresseur.
3. Asseyez-vous ou tenez-vous debout dans une position qui vous permet de respirer normalement.

4. Positionnez l'embout buccal entre les dents et sur la langue, puis respirez normalement par la bouche. Le port d'un pince-nez peut vous aider à respirer par la bouche et non par le nez. Veillez à ne pas bloquer l'écoulement d'air avec votre langue.



5. Poursuivez le traitement jusqu'à ce que toute la préparation TOBI soit épuisée et que l'appareil ne produise plus de vaporisation. L'appareil peut émettre un crachotement une fois le récipient du nébuliseur vidé. Le traitement complet par inhalation devrait prendre environ 15 minutes. Remarque : En cas d'interruption du traitement, par exemple s'il vous faut tousser ou vous reposer, éteignez le compresseur pour ne pas épuiser le médicament. Rallumez le compresseur quand vous êtes prêt à reprendre l'inhalation.

6. Après le traitement, nettoyez et désinfectez le nébuliseur conformément aux instructions du fabricant.

Nettoyage du nébuliseur :

Après chaque usage, vous devez nettoyer soigneusement toutes les pièces du nébuliseur en respectant les instructions du fabricant afin de réduire au minimum les risques d'infection, de maladie ou de contamination. N'utilisez jamais un nébuliseur dont l'orifice de sortie est obstrué. Si l'orifice est obstrué, l'appareil ne peut pas produire de vaporisation, et l'efficacité du traitement s'en trouve réduite. Remplacez le nébuliseur en cas d'obstruction.

1. Retirez le tuyau du nébuliseur et démontez le nébuliseur.
2. Lavez toutes les pièces (sauf le tuyau) à l'eau chaude avec du savon à vaisselle liquide.
3. Rincez soigneusement à l'eau chaude et égouttez.
4. Séchez à l'air ou avec un linge propre sans charpie. Remontez, puis rangez le nébuliseur.
5. Toutes les pièces du nébuliseur (sauf le tuyau) peuvent passer au lave-vaisselle. Placez les pièces du nébuliseur dans un panier allant au lave-vaisselle que vous mettrez dans la partie supérieure de l'appareil. Retirez et séchez les pièces une fois le cycle de lavage terminé.

Désinfection du nébuliseur :

Le nébuliseur est réservé à votre usage exclusif. Ne laissez personne d'autre l'utiliser. Vous devez en outre le désinfecter régulièrement. Si vous négligez de désinfecter votre nébuliseur, vous pourriez être exposé à des maladies graves, voire mortelles.

Nettoyez le nébuliseur conformément aux instructions indiquées ci-dessus. Tous les deux jours, désinfectez les pièces du nébuliseur (sauf le tuyau) à l'eau bouillante pendant 10 minutes.

Laissez sécher les pièces sur un linge propre sans charpie.

Entretien et utilisation du compresseur Pulmo-Aide :

Suivez les instructions du fabricant concernant l'entretien et l'utilisation de votre compresseur.

Changement du filtre :

1. Changez le filtre du compresseur DeVilbiss tous les six mois ou à intervalles plus rapprochés si le filtre devient complètement grisâtre.

Nettoyage du compresseur :

1. Vérifiez que le commutateur est à l'arrêt (« Off »), puis débranchez l'appareil de la prise murale.
2. Époussetez le caisson du compresseur avec un linge propre et humide au moins une fois par semaine.

Mise en garde : Ne plongez pas le compresseur dans l'eau sous peine de l'endommager.

Dose habituelle :

- Dose habituelle de TOBI chez les adultes et les enfants de 6 ans ou plus :
 - Inhalez le contenu de 1 ampoule (contenant 300 milligrammes [mg] de tobramycine) matin et soir pendant 28 jours au moyen du nébuliseur et d'un compresseur approprié. L'intervalle entre les doses du matin et du soir doit être aussi près que possible de 12 heures, et ne doit pas être inférieur à 6 heures.
- Après avoir pris TOBI pendant 28 jours, cessez de l'utiliser et attendez 28 jours avant de recommencer un autre cycle de traitement de 28 jours.
- Il est important que vous preniez TOBI 2 fois par jour pendant votre période de traitement de 28 jours et que vous respectiez le cycle 28 jours de traitement et 28 jours sans traitement (voir l'image ci-dessous).



PÉRIODE DE TRAITEMENT PAR TOBI	PÉRIODE SANS TRAITEMENT PAR TOBI
Prenez TOBI 2 fois par jour, tous les jours, pendant 28 jours	Ne prenez aucune dose de TOBI pendant les 28 jours suivants.



Répétez le cycle

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de TOBI, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre TOBI et qu'il reste au moins 6 heures avant votre prochaine dose, prenez votre dose le plus tôt possible. S'il reste moins de 6 heures, attendez jusqu'à votre prochaine dose. Ne

doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TOBI?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez TOBI. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Certains effets secondaires sont très courants (ils peuvent toucher plus de 1 patient sur 10) :

- écoulement nasal ou nez bouché, éternuements
- changements de la voix (enrouement)
- changement de la couleur des crachats (expectorations)
- moins bons résultats aux tests de la fonction respiratoire

Certains effets secondaires sont fréquents (ils peuvent toucher entre 1 et 10 patients sur 100) :

- état de malaise général
- douleurs musculaires
- changement de la voix s'accompagnant de maux de gorge et de difficulté à avaler (laryngite)

La fréquence de certains effets secondaires n'est pas connue (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles) :

- quantité accrue de crachats (expectorations)
- douleur dans la poitrine
- diminution de l'appétit
- démangeaisons
- éruption cutanée accompagnée de démangeaisons
- éruption cutanée
- extinction de voix
- altération du goût
- maux de gorge

Si vous avez des symptômes tels qu'une diarrhée grave (sanglante ou aqueuse) avec ou sans fièvre, sensibilité ou douleurs abdominales, vous pourriez être atteint d'une colite à *Clostridium difficile* (inflammation de l'intestin). Si vous avez ces symptômes, cessez de prendre TOBI et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Si la situation suivante se produit pendant votre traitement par TOBI, informez-en votre professionnel de la santé :

- Vous n'allez pas mieux. Les souches de *Pseudomonas* peuvent devenir résistantes au traitement par l'antibiotique au fil du temps. TOBI finirait alors par perdre son efficacité.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Aggravation de la maladie pulmonaire sous-jacente		X	
COURANT			
Difficulté inhabituelle à respirer accompagnée d'une respiration sifflante, d'une toux ou d'une sensation d'oppression dans la poitrine (bronchospasme)			X
Troubles auditifs :			
<ul style="list-style-type: none"> • bourdonnements dans les oreilles (peuvent être le signe d'une perte d'audition) • bruits (tels que des sifflements) dans les oreilles • tout changement de l'audition 			X
Essoufflement, toux productive, maux de gorge, maux de tête, fièvre	X		
Sifflements, râles (crépitations), inconfort dans la poitrine, douleur à la poitrine d'origine musculaire ou osseuse, diminution des résultats aux épreuves de la fonction respiratoire, taux élevé de sucre (glucose) dans le sang	X		
FRÉQUENCE INCONNU			
Réactions allergiques :			
<ul style="list-style-type: none"> • éruption cutanée • urticaire • démangeaisons • difficultés à respirer • serrement dans la gorge • enflure du visage • bouffées de chaleur/rougeur 			X

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Les ampoules de TOBI ne doivent servir qu'une seule fois. Une fois ouverte, une ampoule doit être utilisée immédiatement. Jetez toute solution inutilisée.

Conservez les ampoules TOBI au réfrigérateur (à une température de 2 à 8 °C).

Si vous ne pouvez pas conserver les ampoules de TOBI au réfrigérateur, gardez-les dans les sachets d'aluminium (ouverts ou non) à la température ambiante (d'au plus 25 °C) pendant 28 jours au maximum.

Conservez les ampoules de TOBI dans leur emballage d'origine, à l'abri de la chaleur ou de la lumière directe.

Normalement, la solution contenue dans l'ampoule de TOBI est jaunâtre. Si elle n'est pas réfrigérée, elle peut toutefois devenir plus foncée avec le temps. Un changement de couleur de la solution de TOBI non réfrigérée ne signifie pas que la qualité est altérée, à condition que les sachets d'aluminium (ouverts ou non) soient conservés à la température ambiante (d'au plus 25 °C) pendant 28 jours au maximum.

N'utilisez pas la solution de TOBI non réfrigérée après 28 jours.

N'utilisez pas TOBI :

- si la solution est trouble ou si elle contient des particules;
- après la date de péremption estampillée sur l'ampoule.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de TOBI :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.mylan.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-596-9526.

Le présent dépliant a été rédigé par BGP Pharma ULC
Dernière révision 2023, DE, 05.