

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

Pr **TOBI® PODHALER®**

Tobramycine en Poudre pour Inhalation

Poudre, Gélules de tobramycine à 28 mg, Inhalation

Les gélules ne doivent être utilisées qu'avec l'inhalateur PODHALER fourni.

ANTIBIOTIQUE RESPIRATOIRE

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

Date d'approbation initiale :
2011, AL 01

Date de révision :
2023, OC, 12

Numéro de contrôle de la présentation : 275647

TOBI et PODHALER sont des marques déposées de BGP Exploitation de produits GmbH, utilisées 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](#)

2023-10

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	12
7.1.3 Enfants.....	12
7.1.4 Personnes âgées	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1 Aperçu des effets indésirables	12
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	13
8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques	15
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres	

	données quantitatives.....	15
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché.....	16
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
9.3	Interactions médicament-comportement	16
9.4	Interactions médicament-médicament.....	16
9.5	Interactions médicament-aliment.....	17
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	17
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	17
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
10.1	Mode d'action	17
10.2	Pharmacodynamie	17
10.3	Pharmacocinétique	17
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	21
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	21
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	24
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	24
14	ESSAIS CLINIQUES	24
14.1	Essais cliniques par indication.....	24
	Prise en charge des patients atteints de fibrose kystique avec Pseudomonas aeruginosa	25
15	MICROBIOLOGIE	31
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	32
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	39
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	40

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TOBI PODHALER (Tobramycine en Poudre pour Inhalation) est indiqué pour :

- le traitement de la fibrose kystique compliquée par des infections pulmonaires chroniques imputables à *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) chez les patients âgés de 6 ans et plus.

L'innocuité et l'efficacité de TOBI PODHALER n'ont pas été établies chez les patients ayant un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) inférieur à 25 % ou supérieur à 80 % de la normale ou les porteurs de *Burkholderia cepacia*.

L'innocuité et l'efficacité de TOBI PODHALER ont été étudiées dans le cadre d'essais cliniques utilisant trois cycles (six mois) de traitement.

De manière à réduire l'apparition de bactéries résistantes aux médicaments et à maintenir l'efficacité de TOBI PODHALER et d'autres médicaments antibactériens, TOBI PODHALER devrait servir uniquement à traiter les infections confirmées ou qui sont fortement soupçonnées d'être causées par une bactérie.

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 [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 PODHALER chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ont été établies. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

Enfants (< 6 ans) : L'innocuité et l'efficacité de TOBI PODHALER 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. (voir [14.1 Essais cliniques par indication](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Un nombre insuffisant de personnes âgées de 65 ans et plus ont pris part aux essais cliniques portant sur TOBI PODHALER pour déterminer si celles-ci répondent différemment au médicament que les sujets plus jeunes (voir [7.1 Populations particulières](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- TOBI PODHALER (Tobramycine en Poudre pour Inhalation) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité aux aminosides, 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 PODHALER (Tobramycine en Poudre pour Inhalation) doit être administré uniquement par inhalation orale et qu'avec l'inhalateur PODHALER. Il ne doit pas être pris par une autre voie ni à l'aide d'un autre dispositif. Les gélules TOBI PODHALER ne doivent pas être avalées. Il ne faut pas administrer d'autres médicaments avec l'inhalateur PODHALER.
- La dose de TOBI PODHALER 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 PODHALER n'ont pas été établies chez les patients ayant un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) inférieur à 25 % ou supérieur à 80 % de la normale ou les porteurs de *Burkholderia cepacia*.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- La dose recommandée est le contenu de 4 gélules (4 x 28 mg = 112 mg de tobramycine), 2 fois par jour, pendant 28 jours. TOBI PODHALER doit être pris par cycle de 28 jours consécutifs séparés d'une pause thérapeutique de 28 jours. Chaque dose de 4 gélules doit être inhalée à plus ou moins 12 heures d'intervalle, mais jamais à moins de 6 heures d'intervalle.
- **Posologie chez les populations particulières**
 - **Enfants (< 6 ans) :** TOBI PODHALER 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) :** On ne dispose pas d'un nombre suffisant de données sur l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique chez les personnes âgées pour recommander ou déconseiller un réglage posologique chez ces patients. L'état de la fonction rénale du patient doit être pris en considération si un traitement par TOBI PODHALER est envisagé chez une personne âgée.
 - **Patients atteints d'insuffisance hépatique :** L'emploi de TOBI PODHALER n'a pas été étudié en présence d'insuffisance hépatique. Comme la tobramycine n'est pas biotransformée, l'insuffisance hépatique ne devrait pas altérer la concentration du médicament.
 - **Patients atteints d'insuffisance rénale :** Les patients dont le taux plasmatique de créatinine était d'au moins 2 mg/dL et le taux d'azote uréique sanguin d'au moins 40 mg/dL ont été exclus des essais cliniques sur TOBI PODHALER. Aucune donnée ne permet donc de recommander ou de déconseiller un réglage de la dose chez ces patients. La tobramycine est essentiellement excrétée sous forme inchangée dans l'urine, et on s'attend que l'exposition à la tobramycine soit modifiée par la fonction rénale. L'emploi de TOBI PODHALER doit se faire avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale connue ou présumée.

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients hémodialysés.
 - **Patients ayant subi une transplantation d'organe :** On ne dispose d'aucunes données sur l'administration de TOBI PODHALER à des patients ayant subi une transplantation d'organe. On ne peut donc pas recommander ou déconseiller l'ajustement de la dose chez ces patients.

4.4 Administration

TOBI PODHALER doit être administré uniquement par inhalation orale et qu'avec l'inhalateur PODHALER. Il ne doit pas être pris par une autre voie ni à l'aide d'un autre dispositif. Les gélules TOBI

PODHALER ne doivent pas être avalées.

Dans le but de s'assurer que le médicament est administré de façon appropriée, le médecin ou un autre professionnel de la santé doit expliquer au patient comment fonctionne l'inhalateur PODHALER (voir [12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION](#)).

Les patients qui sont également traités par un bronchodilatateur à courte durée d'action doivent prendre ce médicament de 15 à 90 minutes avant d'inhaler TOBI PODHALER. L'ordre dans lequel la physiothérapie et les autres traitements pour inhalation doivent être administrés est laissé à la discrétion du médecin traitant. Cependant, TOBI PODHALER doit toujours être pris en dernier.

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 sans toutefois inhaler le contenu de plus de 4 gélules pour compenser la dose oubliée.

5 SURDOSAGE

La dose quotidienne maximale de TOBI PODHALER (Tobramycine en Poudre pour Inhalation) n'a pas été établie. Il peut être utile d'établir le taux de la tobramycine plasmatique afin de dépister les cas de surdosage.

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

Il est peu probable qu'une ingestion accidentelle de gélules de TOBI PODHALER provoque une toxicité, puisque la tobramycine n'est que faiblement absorbée par des voies digestives intactes.

Si nécessaire, 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	Gélules dosées de 28 mg	1,2-distéaroylsn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), acide sulfurique (pour l'ajustement du pH), carragénine (E 407), chlorure de calcium, chlorure de potassium, cire de carnauba, eau purifiée, encre bleue (contenant gomme laque, laque d'aluminium carmin d'indigo (E 132), alcool butylique normal, dioxyde de titane, propylèneglycol, et alcool isopropylique), hypromellose.

TOBI PODHALER (Tobramycine en Poudre pour Inhalation) est offert en gélules de 28 mg pour inhalation.

L'emballage de TOBI PODHALER à 28 mg contient : une plaquette d'aluminium alvéolée renfermant des gélules d'hypromellose claires et sans couleur portant l'inscription « MYL TPH » à l'encre bleue sur une partie et, sur l'autre, le logo de Mylan, tous deux imprimés de manière radiale, ainsi qu'un inhalateur PODHALER dans son contenant de plastique.

TOBI PODHALER est offert en trousse mensuelle incluant quatre boîtes de traitement hebdomadaire et un inhalateur PODHALER de réserve dans son contenant de plastique. Chaque boîte de traitement hebdomadaire comporte 56 gélules de 28 milligrammes (7 plaquettes alvéolées de 8 gélules) et un inhalateur PODHALER dans son contenant de plastique.

Pour initier le patient, TOBI PODHALER est également disponible en trousse échantillon contenant 8 capsules et 2 inhalateurs.

TOBI PODHALER contient également les ingrédients non médicinaux suivants : 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), acide sulfurique (pour l'ajustement du pH), carragénine (E 407), chlorure de calcium, chlorure de potassium, cire de carnauba, eau purifiée, encre bleue (contenant gomme laque, laque d'aluminium carmin d'indigo (E 132), alcool butylique normal, dioxyde de titane, propylèneglycol, et alcool isopropylique), hypromellose.

La dose de tobramycine administrée (celle qui sort de l'embout de l'inhalateur PODHALER) est de 25,5 milligrammes.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

TOBI PODHALER (Tobramycine en Poudre pour Inhalation) doit être administré uniquement par inhalation orale et qu'avec l'inhalateur PODHALER. Il ne doit pas être pris par une autre voie ni à l'aide d'un autre dispositif. Les gélules TOBI PODHALER ne doivent pas être avalées.

Le traitement par TOBI PODHALER n'a pas été étudié chez les personnes ayant subi une transplantation d'organe.

L'emploi de TOBI PODHALER doit se faire avec prudence chez les patients souffrant de troubles rénaux, auditifs, vestibulaires ou neuromusculaires connus ou présumés. Lors d'un traitement par un antibiotique pour inhalation, l'exposition systémique est habituellement faible.

Il faut éviter d'employer TOBI PODHALER en association avec d'autres médicaments pouvant avoir des effets neurotoxiques, néphrotoxiques ou ototoxiques, ou immédiatement après la prise de ces médicaments. Les patients recevant simultanément un aminoside par voie parentérale doivent faire l'objet d'une surveillance clinique particulière (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

La prévalence des infections à *P. aeruginosa* chez les personnes atteintes de fibrose kystique augmente avec l'âge. Dans cette population, les infections à *P. aeruginosa* ont été associées à une détérioration des résultats cliniques, y compris à un déclin rapide de la fonction pulmonaire et à une hausse du taux de mortalité.

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 d'un 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 *C. difficile*. Les toxines A et B produites par *C. 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 *C. 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 *C. difficile*. Une évaluation chirurgicale doit être effectuée si la situation clinique l'exige, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves.

Hépatique/biliaire/pancréatique

- **Patients atteints d'insuffisance hépatique**

L'emploi de TOBI PODHALER n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Comme la tobramycine n'est pas biotransformée, une insuffisance hépatique ne devrait pas altérer la concentration du médicament.

Immunitaire

- **Réactions allergiques**

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

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

Neurologique

- **Troubles neuromusculaires**

Utiliser TOBI PODHALER 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 PODHALER 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 audiolologique avant d'entreprendre un traitement par TOBI PODHALER.

On a fait état de cas d'ototoxicité caractérisés par des manifestations de toxicité auditive (perte d'acuité auditive, acouphènes) et vestibulaire chez des personnes sous antibiotiques de la classe des aminosides. La toxicité vestibulaire peut se traduire par des vertiges, de l'ataxie ou des étourdissements. Les acouphènes, qui peuvent être causés par de nombreux facteurs, sont un symptôme révélateur d'ototoxicité et leur apparition doit inciter à la prudence.

Des cas de perte d'acuité auditive et d'acouphènes ont été signalés au cours des essais cliniques sur TOBI PODHALER (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Si un patient se plaint d'acouphènes ou de perte d'acuité auditive au cours d'un traitement par TOBI PODHALER, il est conseillé de lui faire subir une évaluation audiolologique. En présence d'une ototoxicité chez un patient traité par TOBI PODHALER, 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 essais de laboratoire](#)).

Pendant la surveillance consécutive à la commercialisation du produit, des pertes graves de l'acuité auditive ont été signalées chez certains patients recevant TOBI (Solution de Tobramycine pour Inhalation) en association avec un aminoside en administration parentérale, ou chez ceux pour qui un médicament de ce type avait été administré auparavant.

- **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 PODHALER 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](#)).

Des cas de néphrotoxicité ont été rapportés chez des patients traités de façon concomitante par un aminoside en administration parentérale. Aucune manifestation de toxicité rénale n'a été observée au cours des essais cliniques sur TOBI PODHALER. Les patients dont le taux sérique de créatinine était d'au moins 2 mg/dL et le taux d'azote uréique sanguin d'au moins 40 mg/dL ont toutefois été exclus de ces essais.

Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant de mettre en route le traitement. Les analyses d'urine et les tests de fonction rénale sont laissés à la discrétion du médecin traitant. Il est cependant important de noter que les données cliniques sur l'innocuité portent sur trois cycles de traitement.

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

Respiratoire

- **Bronchospasme**

L'inhalation de certains médicaments peut provoquer un bronchospasme, et de tels cas ont été signalés lors d'essais cliniques sur TOBI PODHALER. Les taux de bronchospasme (défini par une diminution du VEMS d'au moins 20 % survenant dans les 30 minutes suivant la prise du médicament) notés chez les sujets d'essais cliniques recevant TOBI PODHALER et TOBI ont été comparables (5 %). Le bronchospasme doit être pris en charge au moyen du traitement médical approprié.

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

- **Toux**

L'inhalation de certains médicaments peut causer une toux, et de tels cas ont été signalés lors d'essais cliniques sur TOBI PODHALER.

Lors de ces essais, la poudre pour inhalation TOBI PODHALER a été associée à un plus grand nombre de cas de toux que la solution TOBI pour nébulisation (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). La toux n'était pas liée à un bronchospasme.

Si l'emploi de TOBI PODHALER semble causer une toux persistante, le médecin doit envisager la prescription d'un autre traitement.

- **Hémoptysie**

Les patients présentant une hémoptysie d'importance clinique (supérieure à 60 mL) ont été exclus des essais cliniques sur TOBI PODHALER. On ne dispose donc d'aucunes données sur l'emploi du médicament chez ces patients. TOBI PODHALER doit leur être prescrit seulement si les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques d'hémorragie.

Sensibilité/résistance

- **Réduction de la sensibilité à la tobramycine**

La relation entre les résultats des épreuves de vérification de la sensibilité *in vitro* et les données cliniques du traitement par TOBI PODHALER n'est pas encore élucidée. Lors d'essais cliniques, la concentration minimale inhibitrice de la tobramycine pour les isolats de *P. aeruginosa* testés a augmenté chez certains patients traités par TOBI PODHALER (voir [15 MICROBIOLOGIE](#)).

On ne peut donc écarter la possibilité que les patients suivant un traitement par TOBI PODHALER contractent des isolats de *P. aeruginosa* résistants à la tobramycine intraveineuse avec le temps. La survenue d'une résistance à la tobramycine pour inhalation réduirait le nombre de solutions thérapeutiques à administrer en cas d'exacerbations aiguës.

- **Apparition de bactéries résistantes aux médicaments**

La prescription de TOBI PODHALER en l'absence d'une 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**

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

La prévalence des espèces *Aspergillus* et de *Candida albicans* a augmenté au cours d'un essai clinique pendant 3 cycles de traitement par une solution de tobramycine pour inhalation

Surveillance et tests de laboratoire

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

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 PODHALER, il faut interrompre l'administration de tobramycine jusqu'à ce que la concentration plasmatique soit inférieure à 2 µg/mL.

La concentration sérique de tobramycine est d'environ 1 à 2 µg/mL une heure après l'administration de TOBI PODHALER. 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 plasmatiques 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.

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

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 f etus ainsi que le liquide amniotique.

TOBI PODHALER ne doit pas être administré aux femmes enceintes à moins que les bienfaits du traitement pour la mère l'emportent sur les risques pour le f etus. Les femmes enceintes prenant TOBI

PODHALER ou qui le deviennent pendant le traitement par TOBI PODHALER, doivent être informées des risques auxquels le fœtus est exposé.

7.1.2 Allaitement

La tobramycine est excrétée dans le lait maternel lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse. On ne sait toutefois pas quelle quantité de tobramycine passe dans le lait maternel lors d'un traitement par inhalation. Étant donné les risques d'ototoxicité et de néphrotoxicité qui pèsent sur le nourrisson exposé à la tobramycine, la mère doit décider de cesser l'allaitement ou l'emploi de TOBI PODHALER tout en tenant compte de l'importance du traitement.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 6 ans) : L'innocuité et l'efficacité de TOBI PODHALER 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 (voir [14.1 Essais cliniques par indication](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Un nombre insuffisant de personnes âgées de 65 ans et plus ont participé aux études cliniques sur TOBI PODHALER pour établir l'innocuité et l'efficacité du médicament chez ce groupe d'âge. L'état de la fonction rénale du patient doit être pris en considération si un traitement par TOBI PODHALER est envisagé chez une personne âgée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal : Néphrotoxicité](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

TOBI PODHALER (Tobramycine en Poudre pour Inhalation) a été généralement bien toléré lors d'essais cliniques. Selon les études de base de phase III C2301 et C2302, l'effet indésirable survenu le plus fréquemment (d'après les rapports des investigateurs sur les effets indésirables possiblement ou probablement liés au médicament à l'étude) est la toux; elle a été signalée par 21,5 % des patients recevant TOBI PODHALER comparativement à 10,2 % des sujets sous placebo et 4,3 % des patients traités par TOBI (Solution de Tobramycine pour Inhalation) (Tableau 2).

Chez la plupart des patients du groupe TOBI PODHALER, les effets indésirables ont été d'intensité légère ou modérée. Très peu de patients (3,5 %) ont éprouvé des effets indésirables graves. Des effets indésirables considérés comme étant graves ont été signalés chez 2,5 % (dix patients) des patients traités par TOBI PODHALER, 2,0 % (un patient) sous placebo et 0,5 % (un patient) recevant TOBI. L'effet indésirable grave le plus couramment déclaré par les sujets du groupe TOBI PODHALER a été les troubles pulmonaires (1,0 %). Le pourcentage de sujets ayant mis fin à leur participation à l'étude ou arrêté le traitement à l'étude en raison d'effets indésirables a été de 9,9 % dans le groupe TOBI PODHALER, de 2,0 % dans le groupe placebo et de 4,3 % dans le groupe TOBI. Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné l'abandon du traitement chez les patients traités par TOBI PODHALER ont été la toux (3,3 %) et la dyspnée (2,5 %).

La fréquence des effets indésirables associés à TOBI PODHALER a graduellement diminué au fil des cycles de traitement. Chez les patients recevant TOBI PODHALER, les effets indésirables survenus le

plus fréquemment durant le premier cycle de traitement sont la toux, la dysphonie, la toux productive et la douleur oropharyngée; leur fréquence a diminué au long de l'étude.

Des enfants âgés de 6 ans et plus ont pris part aux essais cliniques sur TOBI PODHALER. Durant ces essais, la posologie de TOBI PODHALER ne leur a pas été adaptée. La toux, la dysgueusie, la dysphonie et la douleur oropharyngée ont constitué les effets indésirables les plus fréquemment signalés par les patients de moins de 20 ans. Les jeunes sujets (de 6 à 19 ans) ont éprouvé de la dysgueusie plus souvent que ceux âgés de 20 ans et plus. Un enfant a subi un effet indésirable grave déclaré comme étant probablement lié au traitement à l'étude (infection à *Pseudomonas*).

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'innocuité de TOBI PODHALER (Tobramycine en Poudre pour Inhalation) a été évaluée auprès de 395 personnes atteintes de fibrose kystique qui ont reçu au moins une dose du médicament; 273 d'entre eux ont reçu trois cycles (six mois) de traitement. Chaque cycle est constitué d'un traitement actif de 28 jours (administration de 112 mg, 2 fois par jour) et de 28 jours de pause thérapeutique. Des 395 patients, 68 étaient âgés de 6 à 12 ans, 108 de 13 à 19 ans et 219 de 20 ans et plus.

La population évaluable sur le plan de l'innocuité était composée de 308 patients traités par TOBI PODHALER et de 209 par TOBI (Solution de Tobramycine pour Inhalation) lors de l'étude C2302, qui a été menée en mode ouvert afin de comparer TOBI PODHALER à TOBI au cours de trois cycles de traitement, ainsi que de 87 patients sous TOBI PODHALER et de 49 sous placebo lors de l'étude C2301, au cours de laquelle le premier cycle de traitement a été administré à double insu et les 2 suivants, en mode ouvert, les patients ayant été traité par TOBI PODHALER.

Les effets indésirables signalés au cours des études de Phase III de base C2301 et C2302 sont présentés par système dans le tableau 2 à l'aide de la classification du MedDRA. Dans chaque catégorie, les effets indésirables apparaissent par ordre décroissant de fréquence et par traitement.

Tableau 2 – Effets indésirables éprouvés par au moins 1 % des patients traités par TOBI PODHALER au cours des études de phase III (C2301 et C2302)

	Placebo n = 49 (%) C2301 ⁽¹⁾	TOBI PODHALER n = 395 (%) C2301+ C2302 ⁽²⁾	TOBI n = 209 (%) C2302 ⁽³⁾
Système ou appareil			
Total	20,4	45,1	20,1

	Placebo n = 49 (%) C2301 ⁽¹⁾	TOBI PODHALER n = 395 (%) C2301+ C2302 ⁽²⁾	TOBI n = 209 (%) C2302 ⁽³⁾
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Toux	10,2	21,5	4,3
Dysphonie	0,0	11,1	3,3
Dyspnée	0,0	4,3	1,4
Douleur oropharyngée	0,0	4,1	1,0
Toux productive	2,0	3,5	1,0
Hémoptysie	0,0	2,5	3,3
Irritation de la gorge	2,0	2,5	1,0
Trouble pulmonaire	4,1	2,3	1,4
Respiration sifflante	4,1	2,0	1,0
Bronchospasme	0,0	1,0	0,5
Troubles du système nerveux			
Dysgueusie	0,0	5,1	0,5
Étourdissements	2,0	1,0	0,0
Céphalées	2,0	1,0	1,4
Troubles gastro-intestinaux			
Sécheresse buccale	0,0	1,5	0,5
Nausées	0,0	1,0	1,9
Vomissements	2,0	1,0	0,5
Troubles généraux et réactions au point d'administration			
Malaise thoracique	0,0	2,5	1,0
Pyrexie	0,0	1,0	0,5
Anomalies des épreuves de laboratoire			
Diminution du volume expiratoire maximum par seconde (VEMS)	0,0	1,5	0,0
Baisse des résultats aux épreuves de la fonction pulmonaire	0,0	1,5	1,0

	Placebo n = 49 (%) C2301 ⁽¹⁾	TOBI PODHALER n = 395 (%) C2301+ C2302 ⁽²⁾	TOBI n = 209 (%) C2302 ⁽³⁾
Infections et infestations			
Infection des voies respiratoires supérieures.	0,0	1,3	0,0

(1) Les patients ont reçu un placebo pendant un cycle de traitement lors de l'étude C2301.

(2) Les patients ont reçu TOBI PODHALER pendant deux ou trois cycles de traitement lors de l'étude C2301 et trois cycles au cours de l'étude C2302.

(3) Les patients ont reçu TOBI pendant trois cycles de traitement lors de l'étude C2302.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

En plus de ceux présentés dans le Tableau 2, les effets indésirables suivants, évalués comme étant possiblement liés au traitement par les investigateurs, ont été signalés chez de 0,5 % à 1 % des patients ayant reçu TOBI PODHALER dans le cadre des études de phase III et sont donc considérés comme étant peu fréquents :

Anomalies aux épreuves de laboratoire : baisse de la glycémie, bruits respiratoires anormaux, baisse de la capacité vitale

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : douleur thoracique musculosquelettique

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée, hypoesthésie orale

Troubles généraux et réactions au point d'administration : baisse de la tolérance à l'effort

Infections et infestations : infection des voies respiratoires inférieures, candidose orale

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes, surdité

Peau et tissu sous-cutané : éruption cutanée, urticaire

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épistaxis, congestion nasale, trouble respiratoire obstructif, respiration douloureuse, congestion pulmonaire, râles

Troubles du système nerveux : aphonie

De plus, une seule occurrence des effets indésirables graves suivants a été signalée : augmentation des sécrétions bronchiques, pneumonite, infection à *Pseudomonas*

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Un sous-groupe de patients représentant environ 25 % des sujets des études C2301 et C2302 et comprenant 91 patients traités par TOBI PODHALER a subi une évaluation audiolgologique dans l'un des centres de l'étude. Au total, 6 patients sous TOBI PODHALER ont essayé une perte d'acuité auditive (de l'ordre de 10 à 15 dB à 2 fréquences consécutives ou de 20 dB ou plus à 1 fréquence) : 4 patients de l'étude C2302, c'est-à-dire 3 ayant éprouvé une perte transitoire et un une perte persistante, et 2 patients de l'étude C2301, c'est-à-dire 1 ayant éprouvé une perte transitoire et 1 dont les résultats sont inconnus (aucune évaluation audiométrique subséquente n'a été menée).

Certains résultats anormaux aux épreuves sanguines et biologiques obtenus par des patients ont été jugés comme étant causés par une maladie sous-jacente.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants, signalés après la commercialisation de TOBI PODHALER, 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.

Troubles généraux et réactions au point d'administration

Malaise

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Altération de la couleur des crachats

Les effets indésirables signalés durant les études de pharmacovigilance sur TOBI (Solution de Tobramycine pour Inhalation), une différente préparation de tobramycine pour inhalation, sont énumérés ci-dessous. Ils ont été signalés spontanément, et il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de manière sûre ni d'établir clairement un lien de causalité entre ces derniers et l'exposition à TOBI.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe

Perte d'acuité auditive

Troubles immunitaires

Hypersensibilité (réaction allergique)

Troubles du système nerveux

Aphonie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Douleur oropharyngée

Trouble de la peau et des tissus sous-cutanés

Prurit, urticaire, éruption cutanée

Dans le cadre de la pharmacovigilance, quelques patients ont fait état d'une perte grave de l'acuité auditive alors qu'ils prenaient TOBI en association avec un aminoside en administration parentérale, ou après l'administration d'un médicament de ce type.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait au style de vie n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

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

Selon le tableau d'interactions enregistré après l'administration de la tobramycine sous forme de préparation intraveineuse et d'aérosol, il faut éviter l'emploi concomitant ou séquentiel de TOBI PODHALER avec d'autres médicaments ayant un potentiel neurotoxique, néphrotoxique ou ototoxique.

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

Les autres médicaments qui ont été associés à une hausse de la toxicité des aminosides à administrer par voie parentérale comprennent :

L'amphotéricine B, la céfalotine, la cyclosporine, le tacrolimus et la polymyxine (risque d'accroissement de la néphrotoxicité);

Les sels de platine (risque d'accroissement de la néphrotoxicité et de l'ototoxicité);

Les anticholinestérases, la 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 d'herbes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux essais de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

TOBI PODHALER (Tobramycine en Poudre pour Inhalation) est une préparation de poudre sèche de tobramycine spécialement conçue pour être administrée par inhalation.

La tobramycine est un antibiotique de la classe des aminosides produit par *Streptomyces tenebrarius*. *In vitro*, la tobramycine est active contre une large variété de micro-organismes gram négatifs, notamment *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). Elle agit principalement en interrompant la synthèse protéique grâce à une interaction avec la sous-unité ribosomique 30S qui mène à une modification de la perméabilité de la membrane cellulaire, à une rupture progressive de l'enveloppe de la cellule et, au final, à l'apoptose. En concentration égale ou légèrement supérieure à la concentration inhibitrice, la tobramycine a une action bactéricide.

Dans la classe des aminosides, cette action est fonction de la concentration (rapport de la concentration maximale du médicament sur sa concentration minimale inhibitrice (CMI)).

10.2 Pharmacodynamie

Voir [15 MICROBIOLOGIE](#).

10.3 Pharmacocinétique

Un résumé des paramètres pharmacocinétiques de TOBI PODHALER obtenus par le dosage de la

tobramycine dans le sérum et les expectorations après l'administration d'une dose de 112 mg à des patients atteints de fibrose kystique est présenté dans le Tableau 3.

Tableau 3 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de TOBI PODHALER relevés chez des patients atteints de fibrose kystique ayant inhalé une dose unique de 112 mg (4 gélules de 28 mg)

	Sérum	Expectorations
T _{max} (h)	1 (0,5-2)	0,5 (0,5-1,0)
C _{max}	1,02 ± 0,53 µg/mL	1048 ± 1080 µg/g
ASC _{0-12h}	4,6 ± 2,0 µg.h/mL	1307 ± 978 µg.h/g
ASC _∞	5,1 ± 2,0 µg.h/mL	1740 ± 809 µg.h/g
t _{1/2} (h)	3,1 ± 0,4	2,2 ± 1,7

Tous les paramètres, sauf le T_{max}, sont présentés sous forme de moyenne ± écart-type; le T_{max} est sous forme de médiane (intervalle).

C_{max} : concentration maximale; T_{max} : délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale; ASC : aire sous la courbe des concentrations plasmatiques; T_{1/2} : demi-vie d'élimination terminale.

Un résumé des paramètres pharmacocinétiques plasmatiques mesurés après l'inhalation de TOBI PODHALER (28, 56, 84 et 112 mg) et de TOBI (300 mg) est présenté dans le Tableau 4. La prise d'une dose unique de 112 mg de TOBI PODHALER (4 gélules de 28 mg chacune) a permis une exposition générale comparable à celle entraînée par l'administration de la dose recommandée de TOBI (300 mg).

Tableau 4 – Paramètres pharmacocinétiques plasmatiques de la tobramycine après l'administration d'une dose unique de TOBI PODHALER (de 28 à 112 mg) et de TOBI (300 mg) à des patients atteints de fibrose kystique

Dose	TOBI PODHALER					TOBI 300 mg
	28 mg (2 x 14 mg) Gélules	56 mg (4 x 14 mg) Gélules	56 mg (2 x 28 mg) Gélules	84 mg (3 x 28 mg) Gélules	112 mg (4 x 28 mg) Gélules	
N (population de l'étude de pharmaco- cinétique)	11	13	13	15	12	20
T _{max} (h)	1 (0,5-2)	1 (0,5-1)	1 (0,5-2)	1 (1-2)	1 (0,5-2)	1 (0,5-2)
C _{max} (µg/mL)	0,33 ± 0,09	0,56 ± 0,23	0,50 ± 0,21	0,70 ± 0,33	1,02 ± 0,53	1,04 ± 0,58
ASC _{0-12h} (µg.h/mL)	1,3 ± 0,6	2,8 ± 0,9	2,5 ± 1,2	3,5 ± 1,3	4,6 ± 2,0	4,8 ± 2,5

	TOBI PODHALER					TOBI
Dose	28 mg (2 x 14 mg) Gélules	56 mg (4 x 14 mg) Gélules	56 mg (2 x 28 mg) Gélules	84 mg (3 x 28 mg) Gélules	112 mg (4 x 28 mg) Gélules	300 mg
ASC _∞ (µg.h/mL)	1,7 ± 0,6	3,1 ± 0,8	2,9 ± 1,2	4,1 ± 1,5	5,1 ± 2,0	5,3 ± 2,6
t _½ (h)	2,8 ± 1,1	3,5 ± 0,8	3,3 ± 0,8	3,4 ± 1,0	3,1 ± 0,4	3,0 ± 0,8

Tous les paramètres pharmacocinétiques, sauf le T_{max}, sont présentés sous forme de moyenne ± écart-type; le T_{max} est sous forme de médiane (intervalle).

Le T_{max} a été calculé en fonction du début de l'inhalation.

Les concentrations plasmatiques de tobramycine après une et de multiples inhalations de 112 mg de TOBI PODHALER, 2 fois par jour, étaient faibles comparativement aux seuils généraux recommandés pour éviter la toxicité associée à l'administration de tobramycine par voie intraveineuse (concentration supérieure à 12 µg/mL). Les concentrations minimales (avant l'administration) se sont également avérées inférieures aux seuils recommandés (2 µg/mL). Dans les essais de phase III, une accumulation négligeable de tobramycine dans le plasma, correspondant à la courte demi-vie du médicament, a été observée selon les concentrations minimales consécutives de multiples administrations biquotidiennes; la concentration minimale de tobramycine observée à la fin d'un cycle de traitement de 4 semaines au cours des essais de phase III a été de 0,38 ± 0,44 µg/mL (moyenne ± écart-type).

La modélisation pharmacocinétique de population de covariables (âge de 6 à 58 ans, clairance de la créatinine ≥ 63,9 mL/min, sexe, fonction pulmonaire déterminée par le pourcentage de la valeur théorique du VEMS et indice de masse corporelle (IMC)) n'a donné lieu à aucune recommandation relative à l'adaptation de la posologie.

- **Pharmacologie animale**

- **Pharmacocinétique**

Des études de toxicologie menées chez le rat et le chien ont permis d'établir la pharmacocinétique de la tobramycine dans le plasma et les tissus pulmonaires après l'inhalation de TOBI PODHALER (Tobramycine en Poudre pour Inhalation) ou de TOBI (Solution de Tobramycine pour Inhalation) (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

La tobramycine ne s'est pas accumulée dans le plasma lorsqu'elle a été administrée une fois par jour aux deux espèces.

Lors de l'étude d'une durée de 6 mois réalisée chez le rat, les plus fortes concentrations minimales (avant l'administration du médicament) moyennes et individuelles observées dans le groupe tobramycine ont été 0,38 ± 0,15 µg/mL et 0,54 µg/mL, respectivement (femelles, dose inhalée de 40,1 mg/kg/jour, au 78^e jour). La C_{max} et l'ASC de la tobramycine dans les tissus pulmonaires étaient, en moyenne, 43 et 279 fois plus élevés, respectivement, que dans le plasma. Une accumulation dans les tissus pulmonaires des rats (multipliée approximativement par un facteur 7 pour la C_{max} et 20 pour l'ASC) a été notée au terme d'un traitement par inhalation de six mois. La demi-vie apparente d'élimination de la tobramycine dans les poumons estimée a été plus courte au cours du premier jour (de 2,3 à 6,0 heures) qu'au 22^e jour (de 31,5 à 99,3 heures) et qu'au 176^e jour (de 56,9 à 124 heures);

en tenant compte de la concentration mesurée au 211^e jour (période de pause thérapeutique), la demi-vie d'élimination des poumons est estimée à environ 19 jours. Selon les estimations pour les jours 176 à 211, l'état d'équilibre pulmonaire aurait été atteint entre un et quatre mois après la mise en route du traitement.

Dans le cadre d'une étude de toxicité sur TOBI PODHALER administré par inhalation pendant 28 jours, la concentration pulmonaire de tobramycine au 57^e jour (c'est-à-dire 4 semaines après la fin du traitement) représentait approximativement la moitié de celle notée au 29^e jour; la demi-vie d'élimination pulmonaire serait donc d'environ 4 semaines.

Lors d'une étude sur le potentiel carcinogène de TOBI (Solution de Tobramycine pour Inhalation) menée pendant 95 semaines chez le rat, l'accumulation dans les tissus pulmonaires a semblé avoir atteint un plateau après environ 26 semaines d'administration quotidienne.

Absorption

L'exposition générale à la tobramycine après l'inhalation de TOBI PODHALER serait le résultat de l'absorption pulmonaire de la fraction de la dose qui atteint les poumons, car la tobramycine n'est que très faiblement absorbée lorsqu'elle est administrée par voie orale.

- **Concentrations dans le sérum et les expectorations :**

Après un cycle de traitement par TOBI PODHALER (4 semaines; 112 mg, 2 fois par jour), la concentration plasmatique maximale de la tobramycine une heure après son administration était de $1,99 \pm 0,59$ µg/mL. La concentration en tobramycine des expectorations varie considérablement, et les paramètres pharmacocinétiques qui y ont été relevés étaient encore plus variables que dans le sérum (voir le Tableau 3). Une telle variabilité d'un sujet à un autre ne permet pas d'utiliser la concentration du médicament dans les expectorations comme un marqueur du dépôt dans les poumons.

Distribution

L'analyse des données pharmacocinétiques sur TOBI PODHALER chez les personnes atteintes de fibrose kystique a permis d'estimer le volume apparent de distribution de la tobramycine dans le compartiment central à 85,1 L chez un patient moyen.

La tobramycine ne se lie que de façon négligeable aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

La tobramycine n'est pas biotransformée et est essentiellement excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

Élimination

La tobramycine est principalement éliminée sous forme inchangée de la circulation générale par filtration glomérulaire. Quant à la fraction de tobramycine non absorbée après la prise de TOBI PODHALER, il est probable qu'elle soit éliminée dans les expectorations ou par voie gastro-intestinale.

Une analyse des données pharmacocinétiques sur TOBI PODHALER chez les personnes atteintes de fibrose kystique et âgées de 6 à 58 ans a permis d'estimer que la clairance plasmatique apparente de la tobramycine est de 14,5 L/h.

Dans le cadre d'études sur la tobramycine pour inhalation menées chez le rat, le médicament ne s'est pas accumulé dans le sérum, mais une accumulation était présente dans les poumons. Selon les estimations réalisées chez le rat, la demi-vie d'élimination de la tobramycine dans les poumons va de

57 heures à 19 jours après avoir été inhalée quotidiennement pendant 6 mois. Chez le chien, après 28 jours d'inhalation quotidienne, la demi-vie d'élimination pulmonaire était d'environ quatre semaines (voir [10.3 Pharmacocinétique, Pharmacologie animale, Pharmacocinétique](#)).

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants (< 6 ans)** : TOBI PODHALER n'a pas été étudié dans ce groupe d'âge.
- **Personnes âgées (≥ 65 ans)** : On ne dispose que d'un faible nombre de données sur l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique chez les personnes âgées. L'état de la fonction rénale du patient doit être pris en considération si un traitement par TOBI PODHALER est envisagé chez une personne âgée.
- **Insuffisance hépatique** : L'emploi de TOBI PODHALER n'a pas été étudié en présence d'insuffisance hépatique. Comme la tobramycine n'est pas biotransformée, son administration ne devrait pas altérer la fonction hépatique.
- **Insuffisance rénale** : Les patients dont le taux plasmatique de créatinine était d'au moins 2 mg/dL et le taux d'azote uréique sanguin d'au moins 40 mg/dL ont été exclus des essais sur TOBI PODHALER. On s'attend à ce que l'exposition à la tobramycine soit modifiée par la fonction rénale.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver TOBI PODHALER à une température entre 15 et 30 °C dans son emballage original pour le protéger de l'humidité. L'inhalateur doit être conservé dans son étui bien fermé lorsqu'il n'est pas utilisé. TOBI PODHALER (Tobramycine en Poudre pour Inhalation) tolère la lumière, la réfrigération et la congélation. Tout produit inutilisé ou déchet devrait être éliminé conformément aux exigences locales.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les gélules TOBI PODHALER (Tobramycine en Poudre pour Inhalation) doivent être tenues hors de la vue et de la portée des enfants entre les administrations, qui doivent se faire sous la supervision d'un adulte.

Les parents doivent aider leurs enfants qui commencent à suivre un traitement par TOBI PODHALER, particulièrement s'ils sont âgés de 10 ans ou moins, et continuer de les superviser jusqu'à ce qu'ils utilisent l'inhalateur PODHALER de façon adéquate, sans aide.

L'inhalateur PODHALER est le seul qui doit être utilisé pour administrer le contenu des gélules TOBI PODHALER et ne doit pas être employé avec d'autres médicaments.

Directives d'utilisation et de manipulation

Chaque boîte de traitement hebdomadaire contient 7 plaquettes (une pour chaque jour de la semaine) et chacune d'entre elles contient 8 gélules (correspondant aux 2 doses quotidiennes : 4 gélules dont le contenu doit être inhalé le matin et 4 gélules dont le contenu doit être inhalé le soir).

Les gélules TOBI PODHALER doivent toujours être conservées dans leur plaquette et n'en être retirées qu'immédiatement avant leur utilisation. Attendez que l'inhalateur et les gélules soient à la température ambiante avant de les utiliser. Chaque PODHALER et son étui doivent être utilisés pendant 7 jours, puis jetés et remplacés.

Directives d'utilisation :

Préparation en vue de la prise de TOBI PODHALER

1. Lavez-vous les mains et asséchez-les complètement.
2. Juste avant son utilisation, retirez l'inhalateur PODHALER de son étui en tenant la base et en faisant tourner l'étui dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. Mettez le couvercle de l'étui de côté. Inspectez brièvement l'inhalateur pour vous assurer qu'il n'est pas endommagé ou sale, puis faites-le tenir sur sa base.
3. En tenant le corps de l'inhalateur, dévissez l'embout et retirez-le. Mettez-le de côté sur une surface propre et sèche.
4. Séparer les 4 gélules de la dose du matin et les 4 de la dose du soir de la plaquette. Détachez la feuille d'aluminium de la plaquette pour ne découvrir qu'une seule gélule TOBI PODHALER et retirez-la de la plaquette.
5. Insérez-la immédiatement dans la chambre de l'inhalateur. Remplacez l'embout et vissez-le fermement jusqu'à ce que vous sentiez une résistance. Ne serrez pas trop fort.
6. Pour percer la gélule, tenez l'embout de l'inhalateur vers le bas, appuyez fermement sur le bouton bleu avec votre pouce jusqu'au fond, puis relâchez le bouton. Le médicament peut maintenant être inhalé. **Il est important que le patient comprenne que la gélule d'hypromellose (HPMC) peut se fragmenter et que de petites particules peuvent se rendre dans sa bouche ou sa gorge durant l'inhalation. Avaler ou inhaler ces particules n'a pas d'effet néfaste. Le fait de ne percer la gélule qu'une seule fois réduit au minimum les risques de fragmentation.**

Inhalation de TOBI PODHALER

7. Expirez tout l'air de vos poumons en tenant l'inhalateur loin de votre bouche. Placez l'embout de l'inhalateur devant votre bouche.
8. Serrez les lèvres autour de l'embout de manière à sceller la bouche. Aspirez la poudre profondément en une seule inhalation continue.
9. Retirez l'inhalateur de votre bouche et retenez votre souffle pendant environ 5 secondes, puis expirez normalement en tenant l'inhalateur loin de votre bouche.
10. Après quelques respirations normales, faites une deuxième inhalation à partir de la même gélule, en répétant les étapes 7, 8 et 9 ci-dessus.

Vérification et poursuite de l'inhalation

11. Dévissez l'embout et retirez la gélule vide ou utilisée de la chambre.
12. Inspectez la gélule utilisée. Elle devrait être percée et vide. Si elle est vide, jetez-la.
 - Si la gélule est percée, mais qu'elle contient encore de la poudre, remplacez-la dans la chambre de l'inhalateur, côté percé vers le bas, revissez l'embout et inhalez 2 fois le contenu de la gélule (répétez les étapes 5 et de 7 à 12; ne percez pas la gélule une deuxième fois). Réinspectez la gélule.
 - Si la gélule semble ne pas avoir été percée, remplacez-la dans la chambre de l'inhalateur, revissez l'embout, appuyez fermement sur le bouton jusqu'au bout et inhalez 2 fois le contenu de la gélule (répétez les étapes 5 à 11). Si la gélule semble encore pleine et intacte, utilisez

l'inhalateur de rechange et essayez encore une fois (répétez les étapes 3 et de 5 à 12).

13. Répétez l'opération à partir de l'étape 4 avec les 3 autres gélules qui composent la dose.
14. Remplacez l'embout et vissez-le fermement jusqu'à ce que vous sentiez une résistance. Lorsque toute la dose (4 gélules) a été inhalée, essuyez l'embout à l'aide d'un linge sec. Ne lavez jamais l'inhalateur avec de l'eau.
15. Remplacez l'inhalateur dans son étui et fermez bien celui-ci.

Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

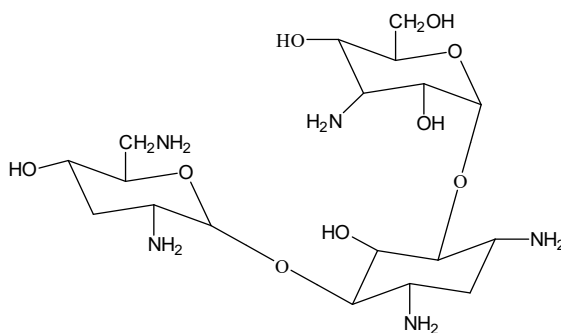
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

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-streptamine
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C ₁₈ H ₃₇ N ₅ O ₉ 467,52

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

La tobramycine est une poudre blanche ou blanchâtre; libre de toute substance étrangère à l'examen visuel, très soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol et pratiquement insoluble dans le chloroforme et l'éther. Le pH de la tobramycine diluée au dixième se situe entre 9 et 11. La tobramycine se décompose à approximativement 287 °C.

Substance médicamenteuse

TOBI PODHALER (tobramycine en poudre pour inhalation) est une poudre conçue à l'aide de la nouvelle technologie PULMOSPHERE® et contient des particules très dispersibles. TOBI PODHALER est offert en gélules de poudre pour inhalation de 28 mg. La dose de tobramycine administrée (celle qui sort de l'embout de l'inhalateur PODHALER) est de 25,5 milligrammes.

Inhalateur

L'inhalateur PODHALER est léger, discret et portatif. Il ne requiert aucune alimentation électrique. Le PODHALER est un dispositif de plastique conçu pour inhaler le contenu des gélules TOBI PODHALER.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

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

L'efficacité clinique de TOBI PODHALER (Tobramycine en Poudre pour Inhalation) a été évaluée dans le cadre de 2 études de phase III avec répartition aléatoire auprès de 612 patients âgés de 6 ans et plus atteints de fibrose kystique et d'une infection à *P. aeruginosa*. Les participants aux études ont également reçu les soins généralement prodigués aux personnes atteintes de fibrose kystique. Parmi les médicaments pris de façon concomitante le plus fréquemment se trouvent des préparations enzymatiques, des mucolytiques (particulièrement la dornase alfa) et des agonistes sélectifs des récepteurs β 2-adrénergiques.

Les modalités des études C2301 et C2302 ainsi que les données démographiques des personnes y ayant pris part sont décrites dans le Tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 – Résumé des modalités des essais cliniques de phase III et des données démographiques des patients y ayant participé

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
C2301 ⁽¹⁾	Étude multicentrique et comparative avec placebo menée à double insu avec répartition aléatoire (1:1) et groupes parallèles d'une durée de 6 mois	<p>1^{er} cycle</p> <p>Groupe 1 : TOBI PODHALER (4 gélules de 28 mg) administré 2 fois par jour pendant 28 jours et pause thérapeutique de 28 jours</p> <p>comparé au</p> <p>Groupe 2 : Placebo⁽⁵⁾ administré 2 fois par jour pendant 28 jours et pause thérapeutique de 28 jours</p> <p>2e et 3e cycles :</p> <p>Groupes 1 et 2 : 2 cycles de traitement par TOBI PODHALER (4 gélules de 28 mg) administré 2 fois par jour pendant 28 jours</p>	<p>Total : n = 95</p> <p>TOBI PODHALER : n = 46</p> <p>Placebo : n = 49</p> <p>Patients, majoritairement de race blanche (84 %) atteints de fibrose kystique n'ayant jamais reçu d'antibiotiques anti-<i>Pseudomonas</i> pour inhalation⁽²⁾ dont le VEMS⁽⁶⁾ initial étant $\geq 25\%$ et $\leq 80\%$</p>	<p>TOBI PODHALER : 13 ans (6-21)</p> <p>Placebo : 13 ans (6-21)</p>	<p>Hommes : 42 (44 %)</p> <p>Femmes : 53 (56 %)</p>

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
		suivis d'une pause thérapeutique de 28 jours			
C2302 ⁽³⁾	Étude multicentrique menée en mode ouvert avec répartition aléatoire (3:2), témoin actif et groupes parallèles d'une durée de 6 mois	<p>1^{er}, 2^e et 3^e cycles :</p> <p>Groupe 1 : 3 cycles de traitement par TOBI PODHALER (4 gélules de 28 mg) administré 2 fois par jour pendant 28 jours suivis d'une pause thérapeutique de 28 jours</p> <p>comparé au</p> <p>Groupe 2 : 3 cycles de traitement par TOBI (1 ampoule de 5 mL contenant 300 mg de tobramycine) administré 2 fois par jour pendant 28 jours suivis d'une pause thérapeutique de 28 jours</p>	<p>Total : n = 517</p> <p>TOBI PODHALER : n = 308</p> <p>TOBI : n = 209</p> <p>Patients majoritairement de race blanche (90 %) atteints de fibrose kystique⁽⁴⁾ dont le VEMS⁽⁶⁾ initial était ≥ 25 % et ≤ 75 %</p>	<p>TOBI PODHALER : 26 ans (6-66)</p> <p>TOBI : 25 ans (7-59)</p>	<p>Hommes : 286 (55 %)</p> <p>Femmes : 231 (45 %)</p>

(1) Pays participant : Argentine, Brésil, Bulgarie, Chili, Lituanie, Mexique, Serbie et États-Unis.

(2) Lors de l'étude C2301, les patients ne devaient pas avoir pris d'antibiotiques anti-*Pseudomonas* par inhalation pendant au moins quatre mois avant la visite de dépistage.

(3) Pays participant : Australie, Canada, Chili, Colombie, France, Allemagne, Grèce, Hongrie, Israël, Italie, Mexique, Pays-Bas, Espagne, Suisse, Royaume-Uni et États-Unis.

(2) Lors de l'étude C2302, les patients ne devaient pas avoir pris d'antibiotiques anti-*Pseudomonas* par inhalation pendant au moins 28 jours avant la visite de dépistage.

(5) Contenait du 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC) et du chlorure de calcium (CaCl₂).

(6) Pourcentage de la normale en fonction de l'âge, du sexe et de la taille et fondé sur les critères de Knudson.

- **Résultats des études**

Les résultats des deux essais de base sont présentés dans le tableau ci-dessous, par étude.

Étude C2301

TOBI PODHALER a amélioré de façon significative la fonction pulmonaire comparativement au placebo comme le démontre l'augmentation relative du pourcentage de la normale du VEMS après 28 jours de traitement (voir le Tableau 6).

Tableau 6 – Étude C2301 : variation relative du pourcentage de la normale du VEMS entre le début et la fin du premier cycle de traitement⁽¹⁾

	TOBI PODHALER N=29	Placebo N=32	Différence (écart-type)	IC à 95 % de la différence	Valeur de <i>p</i>
n	27	31			
Moyenne ⁽²⁾	13,21	-0,57	13,79 (3,95)	(5,87, 21,70)	0,0010
Variation moyenne (moindres carrés) ⁽³⁾	13,97	0,68	13,29 (3,98)	(5,31, 21,28)	0,0016

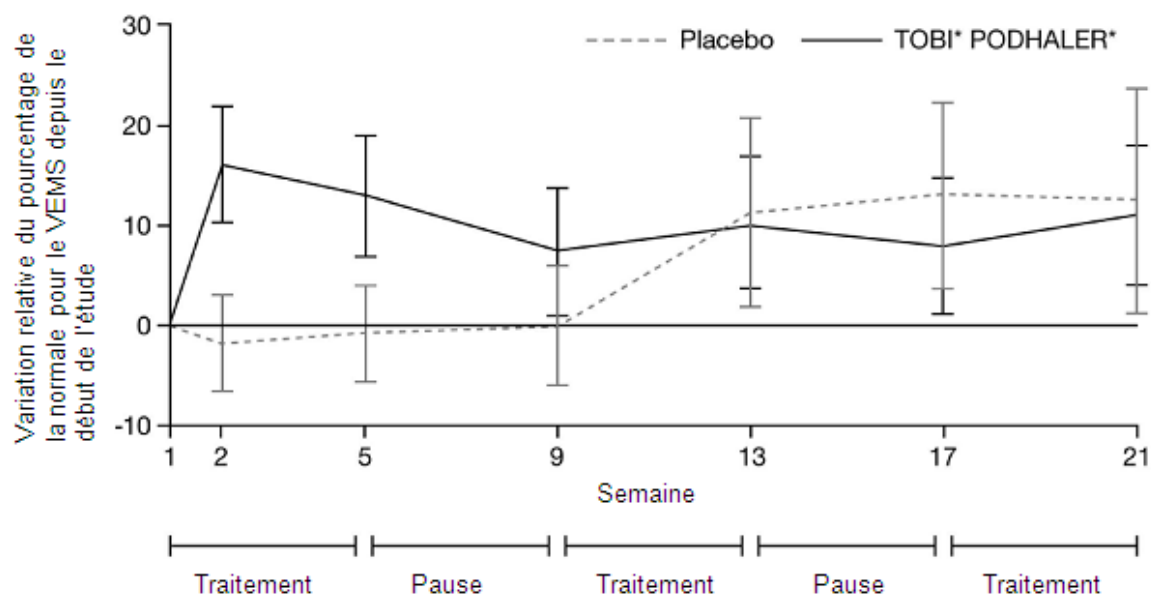
(1) Le principal paramètre d'efficacité a été défini comme étant la variation relative du pourcentage de la normale du VEMS entre le début et la fin du premier cycle de traitement par TOBI PODHALER, comparativement au placebo.

(2) La moyenne, la valeur de *p*, la différence moyenne et son intervalle de confiance à 95 % ont été obtenus au moyen d'une analyse de variance ayant comme variable le traitement.

(3) La moyenne calculée à l'aide de la méthode des moindres carrés, la valeur de *p*, la différence moyenne calculée à l'aide de la méthode des moindres carrés et son intervalle de confiance à 95 % ont été obtenus au moyen d'une analyse de covariance ayant le traitement, les valeurs initiales, l'âge et la région comme variables. Le symbole « N » représente le nombre de sujets admissibles inclus dans l'analyse finale d'efficacité du paramètre principal; « n » représente le nombre de sujets chez qui le VEMS a été évalué au début de l'étude et au 28^e jour. L'analyse repose sur les données observées uniquement; aucune imputation des données manquantes n'a été réalisée.

La Figure 1 démontre la variation relative du pourcentage de la normale du VEMS entre le début de l'étude et la fin des trois cycles de traitement obtenue dans le cadre de l'étude C2301. L'amélioration de la fonction pulmonaire des patients chez qui TOBI PODHALER a été substitué au placebo au début du deuxième cycle de traitement a été comparable à celle observée durant le premier cycle de traitement dans le groupe TOBI PODHALER. Les améliorations quant au pourcentage de la normale du VEMS ont été maintenues tout au long du troisième cycle de traitement.

Figure 1 - Étude C2301 : variation relative du pourcentage de la normale du VEMS entre le début de l'étude et les trois cycles de traitement, par groupe de traitement.



Remarque : Les barres verticales représentent l'intervalle de confiance à 95 %.

Pauses thérapeutiques : des semaines 5 à 9, 13 à 17 et 21 à 25.

L'axe des abscisses n'est pas linéaire entre la première et la cinquième semaines.

L'administration de TOBI PODHALER pendant 28 jours, c'est-à-dire du début à la fin du premier cycle de traitement, a permis une diminution de la densité de *P. aeruginosa* dans les expectorations (UFC en logarithme décimal) comparativement au placebo (diminution moyenne de 2,79 UFC log₁₀ dans le groupe TOBI PODHALER et de 0,21 UFC log₁₀ dans le groupe placebo). La densité a été définie par la somme des biotypes (variants à colonies mucoides, à colonies sèches et à microcolonies).

Étude C2302

Dans le cadre de cette étude, les traitements par TOBI PODHALER et TOBI ont donné lieu à des augmentations relatives du pourcentage de la normale du VEMS entre le début de l'étude et le 28^e jour du 3^e cycle de traitement (voir le Tableau 7 et la Figure 2). La fonction pulmonaire des patients s'est aussi améliorée, mais moins que lors de l'étude C2301; les différences sur le plan de la méthodologie et des sujets sont décrites dans le Tableau 5.

Tableau 7 – Étude C2302 : variation relative du pourcentage de la normale du VEMS entre le début et la fin du 3^e cycle de traitement⁽¹⁾

	TOBI PODHALER N=308	TOBI N=209	Différence (écart-type)	IC unilatéral à 85 % de la différence	IC unilatéral à 95 % de la différence
n	227	171			
Moyenne ⁽²⁾	3,1	2,3	0,8 (1,92)	(-1,22, 2,77)	(-2,39, 3,94)
Variation moyenne (moindres carrés) ⁽³⁾	5,8	4,7	1,1 (1,75)	(-0,67, 2,96)	(-1,74, 4,03)

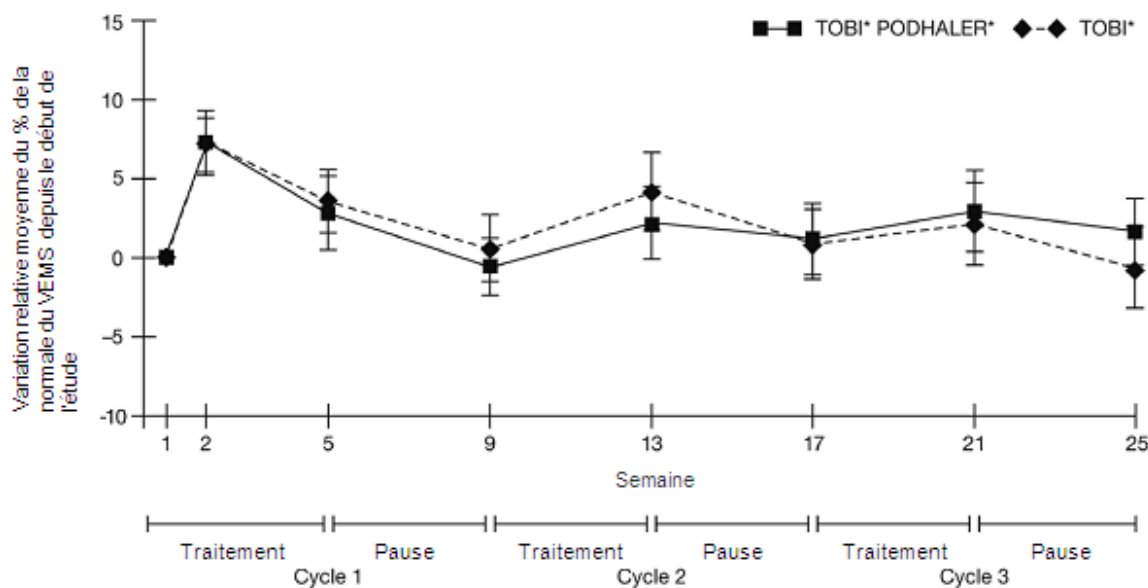
(1) L'étude avait pour principal objectif de démontrer l'innocuité de TOBI PODHALER. Le paramètre d'efficacité secondaire était la variation relative du pourcentage de la normale du VEMS entre le début de l'étude et la fin du 3^e cycle de traitement par TOBI PODHALER, comparativement à TOBI.

(2) La moyenne, la différence moyenne et ses intervalles de confiance unilatéraux à 85 et à 95 % ont été obtenus au moyen d'une analyse de variance ayant le traitement comme variable.

(3) La moyenne obtenue par la méthode des moindres carrés, la différence moyenne calculée à l'aide de la méthode des moindres carrés (TOBI PODHALER – TOBI) et ses intervalles de confiance unilatéraux à 85 et à 95 % sont les résultats d'une analyse de covariance ayant le traitement, le pourcentage initial de la normale du VEMS, l'âge, l'emploi chronique d'antibiotiques macrolides et la région comme variables. Le symbole « N » représente le nombre de sujets admissibles inclus dans l'analyse finale; « n » représente le nombre de sujets chez qui le VEMS a été évalué au début de l'étude et au 28^e jour du troisième cycle de traitement. L'analyse repose sur les données observées uniquement; aucune imputation des données manquantes n'a été réalisée. La déclaration de la non-infériorité de l'efficacité repose sur l'intervalle de confiance unilatéral à 85 % relevé dans la population en intention de traiter (la limite inférieure est supérieure à -6 %).

La Figure 2 démontre la variation relative du pourcentage de la normale du VEMS obtenue entre le début de l'étude et le troisième cycle de traitement dans le cadre de l'étude C2302.

Figure 2 - Étude C2302 : variation relative du pourcentage de la normale du VEMS entre le début de l'étude et la fin du troisième cycle de traitement



Une différence au chapitre des effets du traitement sur le VEMS a été notée. La variation relative du pourcentage de la normale du VEMS entre le début et la fin du traitement lors de l'étude C2302 est présentée par groupe d'âge dans le Tableau 8.

Tableau 8 – Étude C2302 : variation relative du pourcentage de la normale du VEMS entre le début et la fin du traitement, par groupe d'âge

	TOBI PODHALER N=308	TOBI N=209

	Moyenne (écart-type)	Moyenne (écart-type)
De 6 à 12 ans	10,4 (25,9)	9,4 (18,9)
De 13 à 19 ans	6,8 (18,5)	3,9 (19,4)
20 ans et plus	0,3 (18,6)	0,9 (16,6)

L'administration de TOBI PODHALER et de TOBI entre le début de l'étude et la fin du troisième cycle de traitement a permis une suppression de la densité de *P. aeruginosa* dans les expectorations (UFC en logarithme décimal; diminution moyenne de 1,61 UFC log₁₀ dans le groupe TOBI PODHALER et de 0,77 UFC log₁₀ dans le groupe TOBI). La suppression de la densité de *P. aeruginosa* a été comparable dans les différents groupes d'âge recevant les deux traitements actifs. La densité a été définie par la somme des biotypes (variants à colonies mucoïdes, à colonies sèches et à microcolonies).

Les deux essais cliniques ont démontré que TOBI PODHALER réduit la densité de *P. aeruginosa* dans les expectorations durant les périodes de traitement actif. On a observé que la densité de *P. aeruginosa* avait tendance à augmenter après 28 jours de pause thérapeutique. Toutefois, un deuxième cycle de traitement de 28 jours a permis de la réduire de nouveau. La susceptibilité et la résistance des souches de *P. aeruginosa* isolées lors des études cliniques de phase III sont présentées de façon plus détaillée dans la section [15 MICROBIOLOGIE](#).

Les autres résultats sur la santé des trois cycles de traitement administrés dans le cadre de l'étude C2302 sont exposés dans le Tableau 9.

Tableau 9 – Étude C2302 : autres résultats de trois cycles de traitement, par groupe de traitement

	TOBI PODHALER N=308	TOBI N=209
	Moyenne	Moyenne
Fréquence des nouveaux traitements antibiotiques anti- <i>Pseudomonas</i>	64,9 %	54,5%
Durée des traitements antibiotiques anti- <i>Pseudomonas</i>	30,9 jours	33,4 jours
Hospitalisations en raison de problèmes respiratoires	24,4 %	22,0 %
Durée de l'hospitalisation en raison de problèmes respiratoires	15,6 jours	15,3 jours
Temps d'administration ⁽¹⁾⁽²⁾	5,6 min	19,7 min
Satisfaction par rapport au traitement signalée par le patient ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾ :		
• Efficacité	74,8	65,4
• Effets indésirables	92,1	92,6

• Commodité	82,7	58,4
• Satisfaction générale	76,2	71,0

(1) Moyenne évaluée à l'aide de la méthode des moindres carrés – Les moyennes obtenues par la méthode des moindres carrés sont calculées à l'aide d'un modèle pour mesures répétées ayant le traitement, le pourcentage initial de la normale du VEMS, l'âge, l'emploi chronique d'antibiotiques macrolides, la région, la visite et l'interaction entre la visite et le traitement comme variables.

(2) Moyenne des trois cycles de traitement.

(3) Évaluée à l'aide du questionnaire TSQM (*Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*) modifié.

(4) Pour cet aspect, plus le score est élevé, plus la satisfaction est grande.

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. Elle agit principalement en interrompant la synthèse protéique grâce à une interaction avec la sous-unité ribosomique 30S qui mène à une modification de la perméabilité de la membrane cellulaire, à une rupture progressive de l'enveloppe de la cellule et, au final, à l'apoptose.

• Sensibilité aux antibiotiques

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

On pourra avoir recours aux méthodes classiques 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 PODHALER pour inhalation. La relation entre les résultats des épreuves de vérification de la sensibilité *in vitro* et les données cliniques du traitement par TOBI PODHALER n'est pas encore élucidée.

Au début et tout au long de l'étude C2302, la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la tobramycine pour la majorité des isolats de *P. aeruginosa* se situait entre 0,5 et 8 µg/mL. En général, on a observé une faible augmentation du pourcentage de patients chez qui une valeur de la CMI de la tobramycine supérieure à 8 µg/mL a été notée tant dans le groupe TOBI PODHALER que dans le groupe TOBI à la fin de la période de traitement de chaque cycle. Cependant, la répartition des valeurs de la CMI de la tobramycine est demeurée relativement constante pendant toute la durée de l'étude.

De plus, la grande majorité des isolats sont demeurés « sensibles ». Dans le cadre de l'étude C2302, au moins 89 % des patients recevant TOBI PODHALER étaient porteurs d'isolats de *P. aeruginosa* pour lesquels la CMI était au moins 10 fois inférieure à la concentration moyenne de tobramycine notée dans les expectorations 0,5 heure après l'inhalation, au début de l'étude et à la fin du troisième cycle de traitement actif. La pertinence clinique des variations des CMI de la tobramycine pour les isolats *P. aeruginosa* n'a pas été établie hors de tout doute dans le traitement des patients atteints de fibrose kystique.

- **Densité de pathogènes autres que *P. aeruginosa* dans les expectorations**

Une variété de pathogènes autres que *P. aeruginosa* ont été décelés dans les expectorations des patients atteints de fibrose kystique prenant part à l'étude C2302, constat peu étonnant étant donné que les personnes atteintes de fibrose kystique présentent souvent des infections respiratoires. La plupart des pathogènes ont été trouvés chez seulement un petit pourcentage de patients, et aucune modification d'importance clinique n'a été relevée.

Les investigateurs ont vérifié si les souches dénotées présentaient une résistance croisée aux antibiotiques suivants : aztréonam, ceftazidime, ciprofloxacine, imipénem et méropénem. Aucun profil significatif de résistance croisée n'a été découvert.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

- **Études sur l'inhalation de doses répétées**

Des études de toxicologie portant sur l'inhalation quotidienne de doses répétées de TOBI PODHALER (Tobramycine en Poudre pour Inhalation) ont été menées sur des rats (éventail des doses totales inhalées : de 6,4 à 72,9 mg/kg/jour de tobramycine; durée de l'étude : de 4 à 26 semaines) et des chiens (éventail des doses totales inhalées : de 8,2 à 38,7 mg/kg/jour de tobramycine; durée de l'étude : de 1 à 4 semaines). De plus, une étude sur le potentiel carcinogène de TOBI (Solution de Tobramycine pour Inhalation) a été réalisée pendant 95 semaines chez des rats qui ont inhalé une dose quotidienne totale estimée à 2,9, 7,6 et 25,7 mg/kg/jour. Les organes faisant l'objet du paramètre principal ont été les voies respiratoires (larynx, poumons, ganglions lymphatiques bronchiques, nez, trachée) et les reins. Le Tableau 10 fournit un résumé plus détaillé des résultats liés au traitement obtenus lors des études de toxicité du traitement par inhalation chez le rat (voir [10.3 Pharmacocinétique, Pharmacologie animale](#)).

Tableau 10 – Études de toxicité sur l'inhalation de doses répétées de TOBI PODHALER et de TOBI

Espèce (souche)	Durée (semaines)	Préparation, voie d'administration, durée de l'exposition (minutes/jour)	N ^{bre} d'animaux/groupe (M = mâle, F = femelle)	Dose totale estimée de tobramycine par inhalation (mg/kg/jour) ⁽¹⁾	N° de l'étude Statut quant aux BPL	Résultats liés au traitement
Rat Sprague-Dawley	Traitement : 4 Rétablissement : 4	Tobramycine : Tobramycine en Poudre pour Inhalation Excipient : placebo en poudre Pulmosphere Inhalation : Air : 240 Excipient : 240	Traitement : 10 M, 10 F Rétablissement : 5 M, 5 F Pharmacocinétique : 36 M, 36 F	Air, excipient, 9.9, 19.7, 72.9	MN103741 BPL ⁽²⁾	L'administration quotidienne a entraîné une accumulation de tobramycine dans les poumons, mais pas dans le plasma. Les organes cibles étaient composés des voies respiratoires (larynx, poumons, nez/cornets, trachée, ganglions lymphatiques bronchiques) et des reins. Des résultats

Espèce (souche)	Durée (semaines)	Préparation, voie d'administration, durée de l'exposition (minutes/jour)	N ^{bre} d'animaux/ groupe (M = mâle, F = femelle)	Dose totale estimée de tobramycine par inhalation (mg/kg/jour) ⁽¹⁾	N° de l'étude Statut quant aux BPL	Résultats liés au traitement
		Faible dose : 30 Dose modérée : 60 Forte dose : 240				<p>thérapeutiques ont été obtenus dans les voies respiratoires à des doses de tobramycine $\geq 9,9$ mg/kg/jour (groupe à faible dose – taux d'exposition moyens au 28^e jour : C_{\max} plasmatique : 8,5-16,3 $\mu\text{g}/\text{mL}$; ASC plasmatique : 27 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$; C_{\max} pulmonaire au 28^e jour : 334 $\mu\text{g}/\text{g}$; ASC pulmonaire au 1^{er} jour : 1120 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{g}$). Des résultats thérapeutiques ont été obtenus dans les reins à des doses de tobramycine $\geq 19,7$ mg/kg/jour (groupe à dose modérée – taux d'exposition moyens au 28^e jour : C_{\max} plasmatique : 18,6 $\mu\text{g}/\text{mL}$; ASC plasmatique : 39,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$; C_{\max} pulmonaire au 29^e jour : 535 $\mu\text{g}/\text{g}$; ASC pulmonaire au 1^{er} jour : 1732 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{g}$).</p> <p>À la fin du traitement, le poids des poumons a augmenté de façon proportionnelle à la dose. Cette augmentation s'est avérée statistiquement significative chez les animaux des deux sexes du groupe recevant une dose élevée et dans le groupe des mâles recevant une dose modérée comparativement aux animaux à qui on a administré de l'air ou un excipient.</p>

Espèce (souche)	Durée (semaines)	Préparation, voie d'administration, durée de l'exposition (minutes/jour)	N ^{bre} d'animaux/ groupe (M = mâle, F = femelle)	Dose totale estimée de tobramycine par inhalation (mg/kg/jour) ⁽¹⁾	N° de l'étude Statut quant aux BPL	Résultats liés au traitement
						<p>Histopathologie</p> <p><i>Fin de la phase de traitement</i></p> <p>Parmi les lésions macroscopiques notées se trouvent des foyers dans les poumons d'un mâle du groupe recevant une faible dose et un autre du groupe à forte dose. Un examen microscopique a permis de déterminer qu'il s'agissait d'une accumulation de macrophages, et les lésions ont été attribuées à l'exposition à la tobramycine. Des lésions microscopiques liées au traitement étaient également présentes dans le larynx (inflammation, hyperplasie, ulcère/érosion), les poumons (accumulations de macrophages, hyperplasie, inflammation), le nez ou les cornets (dégénérescence de l'épithélium olfactif, inflammation et hyperplasie), la trachée (inflammation), les ganglions lymphatiques bronchiques (hyperplasie) et les reins (néphropathie) des sujets.</p> <p><i>Fin de la phase de rétablissement</i></p> <p>Dans les groupes recevant une dose modérée ou faible, la fréquence et la gravité de tous les résultats</p>

Espèce (souche)	Durée (semaines)	Préparation, voie d'administration, durée de l'exposition (minutes/jour)	N ^{bre} d'animaux/ groupe (M = mâle, F = femelle)	Dose totale estimée de tobramycine par inhalation (mg/kg/jour) ⁽¹⁾	N° de l'étude Statut quant aux BPL	Résultats liés au traitement
						microscopiques, à l'exception des changements olfactifs, sont revenues à la normale. Chez les rats à qui une forte dose a été administrée, des changements étaient toujours présents dans les poumons et le nez ou les cornets (57 ^e jour; concentration pulmonaire de tobramycine : 242 µg/g).
	<p>Traitement : 26</p> <p>Rétablissement : 4</p>	<p>Tobramycine : Tobramycine en Poudre pour Inhalation</p> <p>Excipient : placebo en poudre Pulmosphere</p> <p>Inhalation : Air : 180</p> <p>Excipient : 180</p> <p>Faible dose : 30</p> <p>Dose modérée : 60</p> <p>Forte dose : 180</p>	<p>Toxicologie : 10 M 10 F</p> <p>Rétablissement : 5 M, 5 F</p> <p>Pharmacocinétique : 51 M, 51 F</p>	Air, excipient, 6,4, 11, 38	N103748 BPL ⁽²⁾	<p>L'administration quotidienne a entraîné une accumulation de tobramycine dans les poumons, mais pas dans le plasma.</p> <p>Le traitement a entraîné de faibles réductions des taux de protéines totales et de globuline plasmatique dans les groupes de traitement actif comparativement aux groupes témoin et excipient. Une augmentation du poids des poumons a également été relevée chez les femelles lors de la nécropsie du 183^e jour. Les organes cibles étaient composés des voies respiratoires (larynx, poumons et nez) et des reins. Des résultats thérapeutiques ont été obtenus dans les voies respiratoires à des doses de tobramycine ≥ 6,4 mg/kg/jour (groupe à faible dose – taux d'exposition moyens au 176^e jour : C_{max} plasmatique chez les mâles et les femelles :</p>

Espèce (souche)	Durée (semaines)	Préparation, voie d'administration, durée de l'exposition (minutes/jour)	N ^{bre} d'animaux/ groupe (M = mâle, F = femelle)	Dose totale estimée de tobramycine par inhalation (mg/kg/jour) ⁽¹⁾	N° de l'étude Statut quant aux BPL	Résultats liés au traitement
						<p>5,9-12,1 µg/mL; ASC plasmatique chez les mâles et les femelles : 9,2-60 µg.h/mL; C_{max} pulmonaire : 479 µg/g; ASC pulmonaire : 10 285 µg.h/g). Des résultats thérapeutiques ont été obtenus dans les reins à des doses de tobramycine ≥ 11 mg/kg/jour (taux d'exposition moyens au 176^e jour : C_{max} plasmatique des mâles et des femelles : 4,7-13,6 µg/mL; ASC plasmatique des mâles et des femelles : 18-37 µg.h/mL; C_{max} pulmonaire : 637 µg/g; ASC pulmonaire : 13 131 µg.h/g).</p> <p>Histopathologie</p> <p><i>Fin de la phase de traitement</i></p> <p>Des lésions liées au traitement étaient présentes dans les reins (néphropathie), les poumons (accumulation de macrophages, hyperplasie), le nez (inflammation, dégénérescence, hyperplasie, métaplasie) et le larynx (hyperplasie) des sujets.</p> <p><i>Fin de la phase de rétablissement</i></p> <p>Les lésions aux reins, aux poumons, au nez et au larynx étaient toujours présentes, mais leur gravité ou leur fréquence était moindre.</p>

Espèce (souche)	Durée (semaines)	Préparation, voie d'administration, durée de l'exposition (minutes/jour)	N ^{bre} d'animaux/groupe (M = mâle, F = femelle)	Dose totale estimée de tobramycine par inhalation (mg/kg/jour) ⁽¹⁾	N° de l'étude Statut quant aux BPL	Résultats liés au traitement
	Traitement : 95	<p>Tobramycine : Tobramycine en Poudre pour Inhalation</p> <p>Excipient : placebo en poudre Pulmosphere</p> <p>Inhalation : Air : 90 Excipient : 90 Faible dose : 10 Dose modérée : 30 Forte dose : 90</p>	<p>Carcino- genèse : 50 M, 50 F</p> <p>Pharmacoci- nétique : 50 M, 50 F</p>	Air, excipient, 2.9, 7.6, 25.7	N002938A BPL ⁽²⁾	<p>L'administration quotidienne a entraîné une accumulation de tobramycine dans les poumons, mais pas dans le plasma.</p> <p>Les organes cibles étaient composés des voies respiratoires (larynx, poumons, muqueuse nasale), et des résultats thérapeutiques ont été obtenus à des doses de tobramycine $\geq 2,9$ mg/kg/jour (groupe à faible dose – éventail des taux moyens d'exposition : C_{max} plasmatique [de la 1^{re} à la 95^e semaine] chez les mâles et les femelles : 1,4-5,8 et 0,5-8,9 µg/mL; concentration pulmonaire [24 h après l'administration de la dose; de la 4^e à la 95^e semaine] chez les mâles et les femelles : 67-358 et 81-274 µg/g).</p> <p>Le poids des poumons a augmenté de façon significative chez les mâles comme chez les femelles de façon proportionnelle à la dose.</p> <p>Histopathologie Les lésions liées au traitement ont compris des infiltrations alvéolaires de macrophages ainsi qu'une hyperplasie de l'épithélium bronchique, alvéolaire ou nasal respiratoire, des glandes</p>

Espèce (souche)	Durée (semaines)	Préparation, voie d'administration, durée de l'exposition (minutes/jour)	N ^{bre} d'animaux/ groupe (M = mâle, F = femelle)	Dose totale estimée de tobramycine par inhalation (mg/kg/jour) ⁽¹⁾	N° de l'étude Statut quant aux BPL	Résultats liés au traitement
						muqueuses de l'épithélium nasal olfactif et de l'épithélium squameux du larynx.

(1) Dose quotidienne moyenne de tobramycine pour inhalation administrée aux mâles et aux femelles. Dose inhalée (mg/kg/jour) = concentration moyenne de tobramycine en aérosol (mg/L) x volume accumulé de tobramycine pour inhalation (L/jour)/poids corporel (kg). Un facteur de dépôt pulmonaire de 10 % a été utilisé chez le rat.

(2) Critères d'évaluation : observations cliniques, poids corporel, consommation alimentaire (sauf dans l'étude de 95 semaines), fonction respiratoire, examens ophtalmiques, évaluations toxicocinétiques poumons/plasma, pathologie clinique (hématologie et chimie plasmatique), anatomopathologie (nécropsie, pathologie microscopique, poids des organes, histopathologie).

Cancérogénicité :

Aucune étude sur le potentiel carcinogène de TOBI PODHALER n'a été réalisée. Cependant, une telle étude portant sur l'inhalation quotidienne de TOBI (Solution de Tobramycine pour Inhalation) a été réalisée chez des rats pendant 95 semaines (voir le tableau 10). L'analyse des taux de survie et de tumeurs n'a indiqué aucun effet lié au traitement sur la mortalité, la survie ou la fréquence des tumeurs tant chez les mâles que les femelles des groupes de traitement à qui on a administré de la tobramycine pour inhalation à des doses totales estimées allant jusqu'à 25,7 mg/kg/jour (voir [10.3 Pharmacocinétique, Pharmacologie animale](#)).

Génotoxicité :

Le pouvoir génotoxique de la 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 à la tobramycine n'a pas entraîné une mutation des cellules de lymphome mucines ni provoqué d'aberrations chromosomiques dans les cellules ovariennes de hamster chinois. De plus, les résultats du test du micronoyau de souris effectué avec la tobramycine se sont révélés négatifs.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

La toxicité de la tobramycine pour inhalation 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 des doses allant jusqu'à 100 mg ou 20 mg/kg/jour, respectivement, pendant l'organogenèse. La tobramycine administrée à raison de 40 mg/kg/jour s'est avérée hautement toxique sur le plan de la gestation chez les lapines (néphrotoxicité menant à des avortements spontanés ou des décès), ce qui a écarté la possibilité d'évaluer le potentiel tératogène du médicament. 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.

L'administration de doses de 100 mg/kg/jour de tobramycine par voie intramusculaire à des cobayes femelles au début de la gestation (du début de la deuxième semaine à la fin de la cinquième semaine)

s'est traduite par une perte d'acuité auditive et des dommages histologiques aux six mères. Les portées de ces animaux n'ont toutefois démontré aucun problème auditif ni dommage à l'oreille interne. Par contre, lorsque la tobramycine a été administrée par voie intramusculaire à raison de 50 à 100 mg/kg par jour à des femelles pendant les 4 dernières semaines de gestation, un nouveau-né d'un groupe de 18 a présenté une perte au chapitre du réflexe de Preyer à 20 000 Hz et 4 nouveau-nés d'un groupe de 38 ont été atteints d'une perte unilatérale et incomplète de cellules ciliées externes de la spire basale de la cochlée.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. TOBI Solution, 300 mg / 5 mL, Monographie de produit, BGP Pharma ULC.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

PrTOBI® PODHALER®

Gélules de tobramycine en poudre pour inhalation

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **TOBI PODHALER** 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 PODHALER**.

Pourquoi TOBI PODHALER est-il utilisé?

- TOBI PODHALER 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 PODHALER 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 PODHALER exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Un mauvais usage ou un abus de TOBI PODHALER pourrait entraîner la croissance de bactéries qui ne seront pas détruites par TOBI PODHALER (résistance). TOBI PODHALER ne serait alors plus efficace pour vous plus tard. Ne partagez votre médicament.

Comment TOBI PODHALER agit-il?

TOBI PODHALER contient une substance appelée *tobramycine*. La tobramycine est un antibiotique de la classe des aminosides. TOBI PODHALER 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 PODHALER 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 PODHALER?

Ingrédients médicinaux : tobramycine

Ingrédients non médicinaux : 1,2-distéaroylsn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), acide sulfurique (pour l'ajustement du pH), carraghénane (E 407), chlorure de calcium, chlorure de potassium, cire de carnauba, eau purifiée, encre bleue (contenant gomme laque, laque d'aluminium carmin d'indigo (E 132), alcool butylique normal, dioxyde de titane, propylène glycol, et alcool isopropylique), hypromellose.

TOBI PODHALER est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Gélules de 28 mg de poudre pour inhalation

Ne prenez pas TOBI PODHALER si :

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

Si c'est votre cas, **informez-en votre professionnel de la santé avant de prendre TOBI PODHALER**. Si vous pensez être allergique, demandez conseil à votre professionnel de la santé.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TOBI PODHALER, 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 PODHALER. 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 PODHALER peut causer des dommages au fœtus, notamment la surdité. Votre professionnel de la santé vous dira si vous pouvez prendre TOBI PODHALER pendant votre grossesse.

Allaitement : Lorsqu'il est administré par injection, le médicament contenu dans TOBI PODHALER peut passer dans le lait maternel. On ne connaît pas la quantité de TOBI PODHALER qui peut se retrouver dans le lait maternel après inhalation. TOBI PODHALER 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 PODHALER.

TOBI PODHALER 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 PODHALER 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 PODHALER n'altère pas votre acuité auditive.

Personnes âgées : Si vous avez 65 ans ou plus, il se peut que votre médecin vous fasse passer des tests additionnels pour déterminer si TOBI PODHALER vous convient.

Enfants et adolescents : Les parents doivent aider leurs enfants qui commencent à suivre un traitement par TOBI PODHALER, particulièrement s'ils sont âgés de 10 ans ou moins, et continuer de les superviser jusqu'à ce qu'ils utilisent l'inhalateur PODHALER de façon adéquate, sans aide.

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

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 PODHALER :

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

- 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 PODHALER, ni peu de temps après la fin d'un traitement par TOBI PODHALER :

- médicaments (y compris la tobramycine ou un autre antibiotique injectable de la classe des aminosides) 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 aminosides peut accroître le risque d'apparition d'effets nocifs. Veuillez 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 dans cette liste.

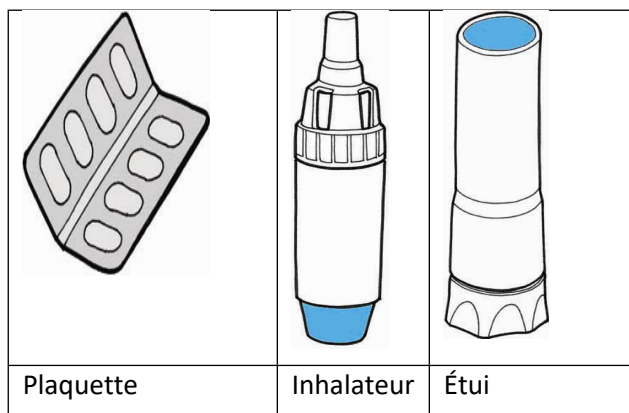
Comment prendre TOBI PODHALER :

- TOBI PODHALER est une poudre expressément conçue pour être inhalée au moyen d'un inhalateur PODHALER (voir les instructions détaillées dans la section « **Comment administrer TOBI PODHALER** » ci-dessous).

- Prenez TOBI PODHALER 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.
 - N’avez pas les gélules.
 - Les gélules TOBI PODHALER doivent être prises par inhalation à l’aide du dispositif PODHALER qui se trouve dans l’emballage.
 - Chaque PODHALER doit être utilisé pendant 7 jours, puis jeté et remplacé.
 - Aucun autre type de gélule ne doit être pris à l’aide de l’inhalateur PODHALER.
- Prenez TOBI PODHALER chaque jour aux mêmes heures de manière à ne pas l’oublier.
- L’intervalle séparant 2 prises doit être le plus près possible de 12 heures et jamais moins de 6 heures.
- 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 PODHALER 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 PODHALER.
- Continuez à prendre TOBI PODHALER 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 PODHALER, posez-les à votre médecin ou à votre pharmacien.

Contenu de l’emballage de TOBI PODHALER :

Chaque boîte de traitement hebdomadaire contient 7 plaquettes alvéolées (une pour chaque jour de la semaine) et chacune d’entre elles contient 8 gélules (correspondant aux 2 doses quotidiennes : 4 gélules dont le contenu doit être inhalé le matin et 4 gélules dont le contenu doit être inhalé le soir).



Comment administrer TOBI PODHALER :

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.

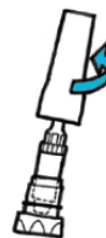
Préparation pour l'inhalation de TOBI PODHALER

1. Lavez-vous les mains et asséchez-les complètement.



Attendez que l'inhalateur et les gélules soient à la température ambiante avant de les utiliser.

2. Juste avant son utilisation, retirez l'inhalateur PODHALER de son étui en tenant la base et en faisant tourner l'étui dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.

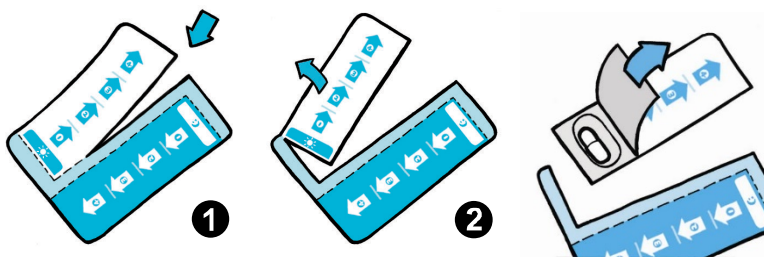


Mettez le couvercle de l'étui de côté. Inspectez brièvement l'inhalateur pour vous assurer qu'il n'est pas endommagé ou sale, puis faites-le tenir sur sa base.

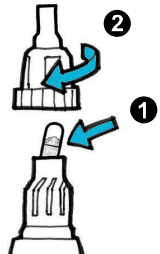

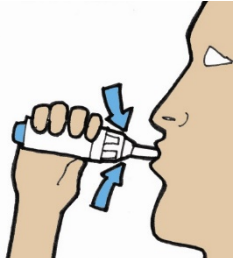
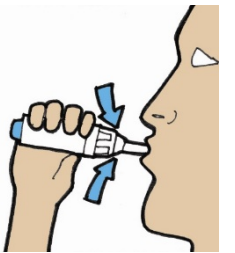
3. En tenant le corps de l'inhalateur, dévissez l'embout et retirez-le. Mettez-le de côté sur une surface propre et sèche.

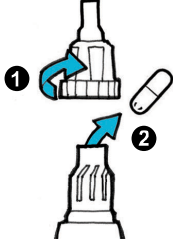



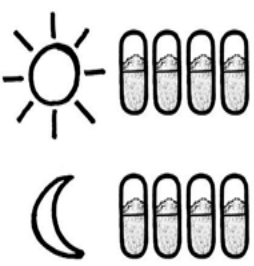



4. Séparez les doses du matin et celles du soir de la plaquette comme il est indiqué dans les images (1) et (2). Détachez la feuille d'aluminium de la plaquette pour ne découvrir qu'une seule gélule TOBI PODHALER et retirez-la de la plaquette.



Conservez toujours les gélules TOBI PODHALER dans la plaquette alvéolée. Retirez-en les gélules une à la fois, juste avant de les utiliser. Ne gardez pas de gélules dans l'inhalateur.

<p>5. Insérez-la immédiatement dans la chambre de l'inhalateur (1). Ne placez jamais de gélules TOBI PODHALER directement dans l'embout de l'inhalateur. Remplacez l'embout et vissez-le fermement jusqu'à ce que vous sentiez une résistance (2). Ne serrez pas trop fort.</p>	
<p>6. Pour percer la gélule, tenez l'embout de l'inhalateur vers le bas, appuyez fermement sur le bouton bleu avec votre pouce jusqu'au fond, puis relâchez le bouton. N'appuyez sur le bouton bleu qu'une seule fois avant d'inhaler. Le médicament peut maintenant être inhalé.</p>	
<p><i>Il est possible que de très petits fragments de gélule ne soient pas bloqués par le filtre et se rendent jusque dans votre bouche.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Si cela se produit, il se peut que vous sentiez les fragments sur votre langue.</i> • <i>L'ingestion ou l'inhalation de ces fragments ne pose aucun risque.</i> • <i>Les risques que la gélule se brise en fragments sont accrus si celle-ci est accidentellement percée plus d'une fois à l'étape 6.</i> 	
<p>Inhalation de TOBI PODHALER</p>	
<p>7. Expirez tout l'air de vos poumons en tenant l'inhalateur loin de votre bouche. Ne soufflez jamais dans l'embout de l'inhalateur. Placez l'embout de l'inhalateur devant votre bouche. Serrez les lèvres autour de l'embout de manière à sceller la bouche. Aspirez la poudre profondément en une seule inhalation continue. Retirez l'inhalateur de votre bouche et retenez votre souffle pendant environ 5 secondes, puis expirez normalement en tenant l'inhalateur loin de votre bouche.</p>	
<p>8. Après quelques respirations normales, faites une deuxième inhalation à partir de la même gélule, en répétant l'étape 7 ci-dessus.</p>	

Vérification et poursuite de l'inhalation	
<p>9. Dévissez l'embout (1) et retirez la gélule de la chambre (2).</p>	
<p>10. Inspectez la gélule utilisée. Elle devrait être percée et vide. Si elle est vide, jetez-la.</p>	
<p><i>Si la gélule est percée, mais qu'elle contient encore de la poudre, replacez-la dans la chambre de l'inhalateur, côté percé vers le bas, revissez l'embout et inhalez 2 fois le contenu de la gélule (répétez les étapes 5 et de 7 à 10 – ne percez pas la gélule une deuxième fois). Réinspectez la gélule.</i></p>	
<p><i>Si la gélule semble ne pas avoir été percée, replacez-la dans la chambre de l'inhalateur, revissez l'embout, appuyez fermement sur le bouton jusqu'au fond et inhalez 2 fois le contenu de la gélule (répétez les étapes 5 à 10). Si la gélule semble encore pleine et intacte, utilisez l'inhalateur de rechange et essayez encore une fois (répétez les étapes 3 et de 5 à 10).</i></p>	
<p>11. Répétez l'opération à partir de l'étape 4 avec les 3 autres gélules qui composent la dose.</p>	
<p>12. Remplacez l'embout et vissez-le fermement jusqu'à ce que vous sentiez une résistance. Lorsque toute la dose (4 gélules) a été inhalée, essuyez l'embout à l'aide d'un linge sec. <i>Ne lavez jamais l'inhalateur avec de l'eau.</i></p>	

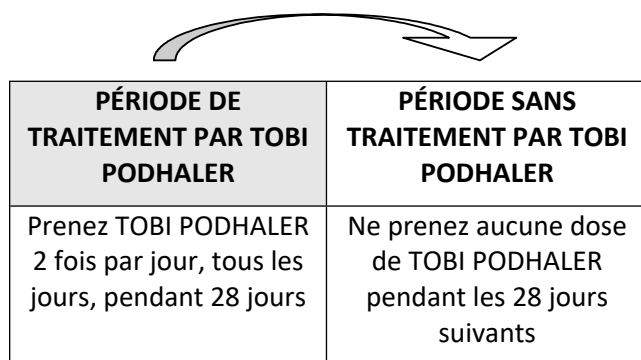
13. Replacez l'inhalateur dans son étui et fermez bien celui-ci.



Conservez toujours les gélules TOBI PODHALER et l'inhalateur dans un endroit sec.

Dose habituelle :

- Dose habituelle de TOBI PODHALER chez les adultes et les enfants de 6 ans ou plus :
 - Inhalez le contenu de 4 gélules (contenant 112 milligrammes [mg] de tobramycine) matin et soir pendant 28 jours à l'aide de l'inhalateur PODHALER.
- Après avoir pris TOBI PODHALER 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 PODHALER 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).



Répétez le cycle

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de TOBI PODHALER, 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 PODHALER 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 PODHALER?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez TOBI PODHALER. 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) :

- Toux
- Difficulté à parler

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

- Difficultés à respirer
- Modification du goût
- Douleurs dans la bouche
- Mal de gorge

Certains effets secondaires sont peu fréquents (ils peuvent toucher entre 1 et 10 patients sur 1000) :

- Extinction de voix (aphonie)

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

- Changement de la couleur des crachats
- Sensation de malaise général

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 PODHALER et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Si la situation suivante se produit pendant votre traitement par TOBI PODHALER, 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 PODHALER 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			X

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	
sensation d'oppression dans la poitrine (bronchospasme)			
Crachement de sang		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		
INCONNU			
Réaction allergique :			
<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->

[indésirables.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 :

Gardez TOBI PODHALER à une température variant entre 15 et 30 °C.

Gardez TOBI PODHALER dans son emballage d'origine pour le protéger de l'humidité.

Conservez l'inhalateur dans son étui bien fermé lorsque vous ne l'utilisez pas.

N'utilisez pas TOBI PODHALER après la date d'expiration estampillée sur la boîte.

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

Pour en savoir davantage au sujet de TOBI PODHALER :

- 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

TOBI et PODHALER sont des marques déposées de BGP Exploitation de produits GmbH, utilisées avec la permission de BGP Pharma ULC, une société Mylan.

Dernière révision 2023, OC, 12