

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-TOBRAMYCIN

**(Solution de tobramycine pour inhalation, USP)
60 mg/mL de tobramycine (sous forme de sulfate)**

ANTIBIOTIQUE RESPIRATOIRE

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Date de révision :
Le 22 novembre 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 210974

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-TOBRAMYCIN

(Solution de tobramycine pour inhalation, USP)
60 mg/mL de tobramycine (sous forme de sulfate)

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

TEVA-TOBRAMYCIN (solution de tobramycine pour inhalation) est une préparation de tobramycine spécialement conçue pour être administrée par inhalation. Une fois inhalée, la tobramycine peut être décelée en concentrations élevées dans les expectorations des patients atteints de fibrose kystique. Le principe actif, la tobramycine, est un antibiotique de la classe des aminosides dérivé de *Streptomyces tenebrarius*. Apparentée aux aminosides sur les plans chimique et pharmacologique, la tobramycine est une molécule cationique polaire qui ne traverse pas facilement les membranes épithéliales. Son action, principalement bactéricide, résulte de l'interruption de la synthèse protéique dans les bactéries sensibles.

Pharmacocinétique

Les concentrations de tobramycine dans les expectorations varient considérablement. Cette variation peut s'expliquer par le rendement variable des nébuliseurs employés pour l'inhalation ainsi que par des différences individuelles eu égard à l'atteinte des voies respiratoires. Après l'administration de TEVA-TOBRAMYCIN, la tobramycine se concentre principalement dans les expectorations des voies respiratoires.

Concentrations de tobramycine dans les expectorations : Chez les patients atteints de fibrose kystique, la concentration moyenne (médiane) de tobramycine observée dans les expectorations après l'inhalation d'une première dose de 300 mg s'élève à 1237 µg/g (959 µg/g) [35 – 7417 µg/g]. La tobramycine ne s'accumule pas dans les expectorations. En effet, après 20 semaines de traitement selon le schéma posologique recommandé, la concentration moyenne (médiane) de tobramycine observée dans les expectorations 10 minutes après l'inhalation s'élève à 1154 µg/g (818 µg/g) [< limite de détection – 8085 µg/g]. Les concentrations de tobramycine dans les expectorations varient grandement d'un patient à l'autre ainsi que chez un même patient. Deux heures après l'inhalation, la concentration de tobramycine dans les expectorations n'équivaut plus qu'à environ 14 % de celle observée 10 minutes après l'inhalation.

Concentrations sériques de tobramycine : Chez les patients atteints de fibrose kystique, la concentration sérique moyenne (médiane) de tobramycine observée une heure après l'inhalation s'élève à 0,95 µg/mL (0,91 µg/mL) [< limite de détection – 3,62 µg/mL]. Après 20 semaines de traitement selon le schéma posologique recommandé, la concentration sérique moyenne (médiane) de tobramycine observée une heure après l'administration de la dose s'élève à 1,05 µg/mL (0,94 µg/mL) [< limite de détection – 3,41 µg/mL].

Élimination : La demi-vie d'élimination sérique terminale apparente de la tobramycine observée chez les patients atteints de fibrose kystique après l'inhalation d'une dose unique de 300 mg de tobramycine est de 3 heures. En supposant que la pharmacodynamie de la tobramycine est la même après l'inhalation qu'après l'administration par voie intraveineuse, la fraction absorbée par

voie générale est éliminée principalement par filtration glomérulaire. Quant à la fraction non absorbée, il se peut qu'elle soit éliminée dans les expectorations ou par voie gastro-intestinale.

Études cliniques

Deux études cliniques (Étude 1 et Étude 2) à double insu d'une durée de 24 semaines ont été menées selon la même méthodologie dans 69 centres américains de traitement de la fibrose kystique chez des patients souffrant de fibrose kystique colonisés par *Pseudomonas aeruginosa* répartis aléatoirement dans des groupes parallèles comprenant en outre des témoins sous placebo. Ont été exclus les enfants de moins de 6 ans, les patients dont la créatininémie initiale était > 2 mg/dL et les patients dont les expectorations renfermaient *Burkholderia cepacia*. Le VEMS initial des sujets se situait entre 25 % et 75 % de la valeur prévue pour l'ensemble d'entre eux. Au cours de ces études, 258 patients ont reçu la tobramycine à titre de consultants externes (voir le tableau I), laquelle a été administrée au moyen d'un nébuliseur portatif réutilisable PARI LC PLUS relié à un compresseur DeVilbiss Pulmo-Aide.

Tableau I — Schémas posologiques utilisés dans les études cliniques

	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3	
	28 jours	28 jours	28 jours	28 jours	28 jours	28 jours
Tobramycine n = 258	Tobramycine 300 mg BID	Congé thérapeutique	Tobramycine 300 mg BID	Congé thérapeutique	Tobramycine 300 mg BID	Congé thérapeutique
Placebo n = 262	Placebo BID	Congé thérapeutique	Placebo BID	Congé thérapeutique	Placebo BID	Congé thérapeutique

Outre le traitement standard recommandé pour la prise en charge de la fibrose kystique — à savoir l'administration par voies orale et parentérale d'agents anti-*Pseudomonas*, d'agonistes β_2 -adrénergiques et de cromolyne, l'inhalation de corticostéroïdes et la kinésithérapie respiratoire —, tous les patients ont reçu soit la tobramycine, soit le placebo (soluté physiologique salin contenant 1,25 mg de quinine pour le goût). De plus, environ 77 % des patients ont également reçu de la dornase alfa en concomitance.

Dans chacune des études, les patients sous tobramycine ont présenté une amélioration significative de la fonction pulmonaire. Dans l'Étude 1, cette amélioration s'est traduite par une augmentation moyenne d'environ 11 % du VEMS prévu (par rapport à la valeur initiale mesurée à la semaine 0) au cours des 24 semaines, tandis qu'aucune variation moyenne n'a été observée dans le groupe sous placebo. Dans l'Étude 2, les patients sous tobramycine ont présenté une augmentation moyenne d'environ 7 %, tandis que chez les patients sous placebo, on a plutôt observé une diminution moyenne de 1 %. La figure 1 présente la variation relative moyenne du VEMS (en pourcentage de la valeur prévue) au cours des 24 semaines.

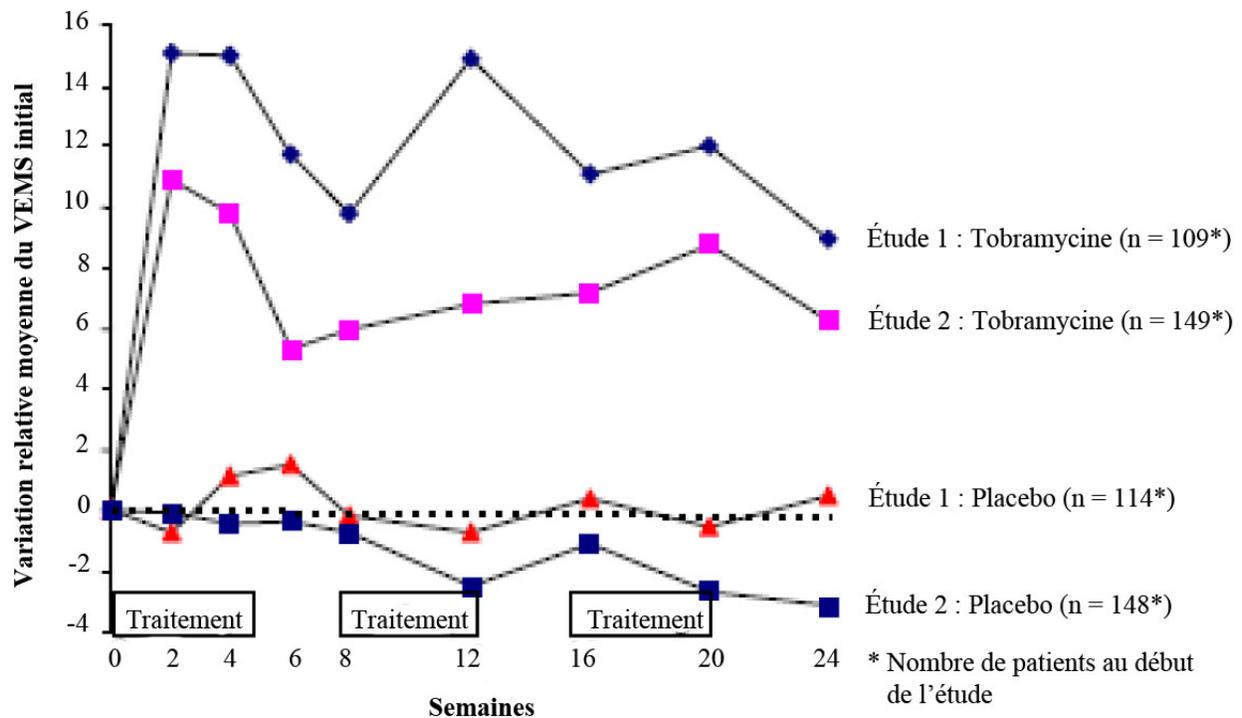


Figure 1. Variation relative moyenne du VEMS par rapport à la valeur initiale.

Dans chaque étude, l'administration de la tobramycine a entraîné une diminution significative du nombre d'unités formant colonies (UFC) de *P. aeruginosa* dans les expectorations, laquelle a atteint environ 1 Log_{10} au cours des périodes de traitement. Par contre, durant les congés thérapeutiques, la densité bactérienne des expectorations est retournée à sa valeur initiale, et de cycle en cycle, la réduction observée était plus faible (voir la figure 2).

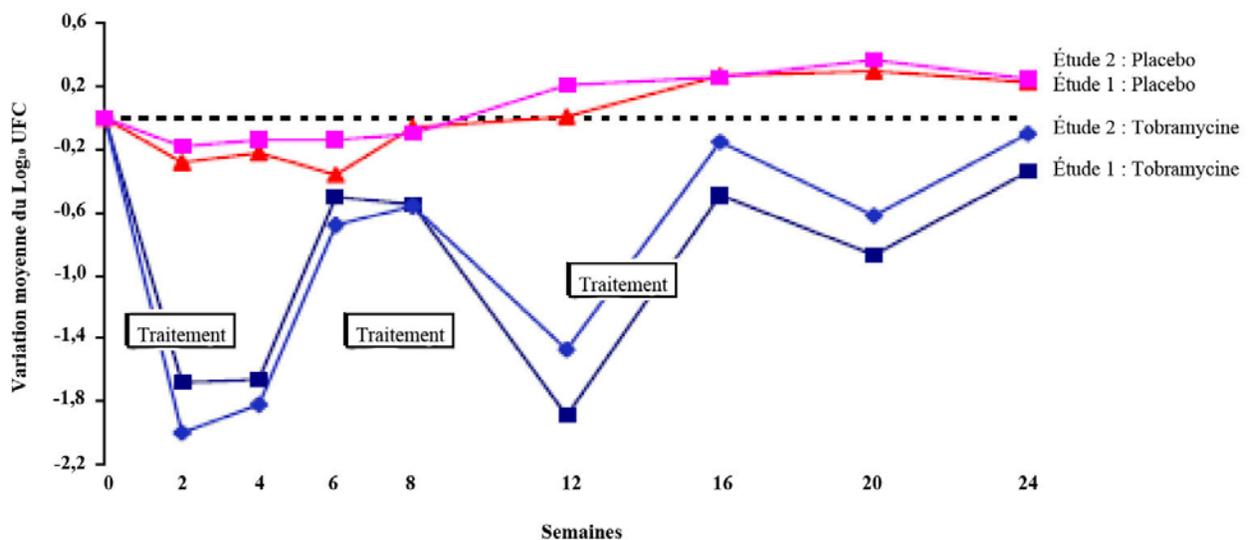


Figure 2. Variation moyenne absolue du Log_{10} UFC par rapport à la valeur initiale.

En moyenne, les patients ayant été traités par la tobramycine ont été hospitalisés pendant 5,1 jours et ont dû recevoir une antibiothérapie parentérale anti-*Pseudomonas* pendant 9,6 jours, comparativement à 8,1 et 14,1 jours, respectivement, dans le cas des patients sous placebo. Durant les 6 mois du traitement, 40 % des patients sous tobramycine et 53 % des patients sous placebo ont reçu des antibiotiques anti-*Pseudomonas* par voie parentérale.

Contrairement à ce que l'on a observé avec le placebo, l'administration de trois cycles de traitement par la tobramycine a entraîné une réduction de la sensibilité *in vitro* des isolats de *P. aeruginosa*. Ainsi, de 13 % au départ, la proportion de patients pour lesquels la CMI contre les isolats de *P. aeruginosa* était $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ de tobramycine est passée à 23 % à la fin de la période de traitement de 6 mois, tandis que dans le groupe sous placebo, les valeurs correspondantes étaient de respectivement 10 % et 8 %.

La relation entre les résultats des épreuves de sensibilité *in vitro* à la tobramycine et les résultats cliniques n'est pas claire, néanmoins, aucune amélioration du VEMS ni diminution de la densité microbienne des expectorations n'ont été observées chez 4 patients qui, au début de l'étude clinique, présentaient des isolats de *P. aeruginosa* pour lesquels la CMI s'élevait à $\geq 128 \mu\text{g/mL}$ de tobramycine.

Au cours des trois cycles de traitement par la tobramycine, la prévalence de *S. aureus* dans les expectorations a eu tendance à diminuer, tandis que celle d'*Aspergillus* et de *C. albicans* a augmenté.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVA-TOBRAMYCIN (solution de tobramycine pour inhalation) est indiqué dans le traitement de la fibrose kystique compliquée par une infection pulmonaire chronique à *Pseudomonas aeruginosa*.

Les preuves de l'innocuité et de l'efficacité de la tobramycine se limitent aux données d'essais cliniques comprenant 3 cycles (6 mois) de traitement dans le cas de l'efficacité et jusqu'à 6 cycles (12 mois) pour ce qui est de l'innocuité.

L'innocuité et l'efficacité de la tobramycine n'ont pas été établies chez les patients de moins de 6 ans, chez les patients ayant un VEMS $< 25 \%$ ou $> 75 \%$ de la valeur prévue, et chez les patients colonisés par *Burkholderia cepacia*.

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

La réalisation périodique de cultures et d'épreuves de sensibilité permet d'apprécier les changements de la flore microbienne et de prévoir l'émergence possible d'une antibiorésistance (voir Mode d'action et pharmacologie clinique – Études cliniques et Microbiologie).

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-TOBRAMYCIN est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux aminosides.

MISES EN GARDE

TEVA-TOBRAMYCIN doit être prescrit avec prudence chez les patients qui souffrent ou pourraient souffrir de dysfonctionnement rénal, auditif, vestibulaire ou neuromusculaire. Les patients qui reçoivent en concomitance un aminoside par voie parentérale doivent faire l'objet d'une surveillance clinique appropriée.

L'administration d'aminosides à une femme enceinte peut causer du tort au fœtus. En effet, ces antibiotiques traversent le placenta et plusieurs cas de surdité congénitale totale irréversible bilatérale ont été observés chez des enfants nés de mères ayant reçu de la streptomycine au cours de la grossesse. Les femmes qui sont enceintes ou qui le deviennent pendant le traitement par la tobramycine doivent être informées des risques possibles pour le fœtus.

Appareil digestif

Maladie associée à Clostridium difficile

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

Le traitement par des agents antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et permettre la prolifération de *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.

Sensibilité/résistance

Apparition de bactéries résistantes aux médicaments

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

Risque de prolifération microbienne

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

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

Ototoxicité

Des cas d'ototoxicité se manifestant sous forme de toxicité à la fois auditive et vestibulaire ont été signalés avec les aminosides. La toxicité vestibulaire peut donner lieu à des vertiges, de l'ataxie ou des étourdissements. L'acouphène est un symptôme révélateur d'ototoxicité, aussi son apparition doit-elle inciter à la prudence.

Au cours des études cliniques, huit patients sous tobramycine ont connu des épisodes transitoires d'acouphènes, alors qu'aucun ne s'est manifesté chez les patients sous placebo.

Durant la période de pharmacovigilance, de grave cas de perte auditive ont été signalés chez certains patients sous tobramycine qui, soit recevaient un aminoside administré en concomitance par voie parentérale, soit en avaient déjà reçu un. Si une ototoxicité se manifeste pendant le traitement par TEVA-TOBRAMYCIN, il faut interrompre l'administration du médicament jusqu'à ce que la concentration sérique de tobramycine chute sous les 2 µg/mL (voir Précautions – Épreuves de laboratoire – Concentrations sériques et Effets indésirables).

Néphrotoxicité

Aucun cas de néphrotoxicité n'a été observé au cours des 4^e, 5^e et 6^e cycles de traitement par la tobramycine lors des études cliniques, mais cet effet a cependant été associé aux aminosides en tant que classe. Si une néphrotoxicité se manifeste pendant le traitement par TEVA-TOBRAMYCIN, il faut interrompre l'administration du médicament jusqu'à ce que la concentration sérique de tobramycine chute sous les 2 µg/mL.

Troubles musculaires

TEVA-TOBRAMYCIN doit être utilisé avec prudence chez les patients qui souffrent de troubles neuromusculaires tels que la myasthénie grave ou la maladie de Parkinson, car les aminosides peuvent avoir un effet de type curarisant sur la fonction neuromusculaire et aggraver de ce fait la faiblesse musculaire.

Bronchospasme

L'inhalation de TEVA-TOBRAMYCIN peut causer un bronchospasme. Une variation importante du VEMS mesuré 30 minutes après l'inhalation de la dose a été observée dans les études cliniques comportant 3 cycles de traitement, 12 patients sous tobramycine (4,7 %) et 2 patients

sous placebo (0,8 %) ayant présenté une diminution d'au moins 20 % du pourcentage du VEMS prévu. Le bronchospasme doit être traité de manière médicalement appropriée (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

PRÉCAUTIONS

Épreuves de laboratoire

Audiométrie : Un examen audiométrique doit être envisagé chez les patients qui présentent un trouble connu ou présumé de la fonction auditive ou un risque accru de tel trouble. L'acouphène est un symptôme révélateur d'ototoxicité, aussi son apparition doit-elle inciter à la prudence.

Aucun cas de perte de l'acuité auditive n'a été observé lors d'examens audiométriques pratiqués au cours d'essais cliniques comportant 4 à 6 cycles de traitement par la tobramycine, examens dans lesquels le critère diagnostique utilisé était une diminution bilatérale d'au moins 15 dB de la perception des hautes fréquences sur deux fréquences consécutives (jusqu'à 8000 Hz). Cependant, un petit nombre de patients sous tobramycine ont fait mention d'acouphènes, et de grave cas de perte auditive ont été signalés durant la période de pharmacovigilance chez quelques patients sous tobramycine qui, soit recevaient un aminoside administré en concomitance par voie parentérale, soit en avaient déjà reçu un (voir Mises en garde et Effets indésirables).

Concentrations sériques : Les concentrations sériques de tobramycine observées une heure après l'administration du médicament chez les patients jouissant d'une fonction rénale normale sont d'environ 1 µg/mL et n'ont pas besoin d'être surveillées. Elles doivent par contre l'être chez les patients qui présentent une atteinte auditive ou rénale connue ou soupçonnée, de même que chez ceux qui reçoivent également de la tobramycine par voie parentérale.

Les concentrations sériques de tobramycine doivent être surveillées uniquement par ponction veineuse et non par prélèvement sanguin au bout du doigt. En effet, la contamination de la peau des doigts par la tobramycine peut entraîner des résultats plus élevés qu'ils ne devraient l'être, et le lavage préalable des mains ne l'élimine pas complètement.

Fonction rénale : Le pourcentage de patients ayant présenté une augmentation d'au moins 50 % de la créatininémie entre le début de l'étude et la fin du troisième cycle lors des études cliniques sur la tobramycine était le même dans le groupe de traitement actif que dans le groupe placebo (voir Effets indésirables). Analyses d'urine et exploration fonctionnelle rénale sont laissées à la discrétion du médecin traitant.

Interactions médicamenteuses

Aucune étude clinique sur les interactions médicamenteuses de la tobramycine n'a été menée. Toutefois, le tableau des effets indésirables observés durant les études cliniques sur la tobramycine chez les patients recevant cet aminoside en concomitance avec de la dornase alfa, un agoniste β-adrénergique, des corticostéroïdes pour inhalation, d'autres antibiotiques anti-*Pseudomonas* ou des aminosides par voie parentérale était semblable à celui observé dans l'ensemble de la population étudiée. Pendant la période de pharmacovigilance, quelques patients

recevant de la tobramycine en concomitance avec un aminoside administré par voie parentérale ou après un tel traitement ont fait état d'une perte d'audition grave.

L'administration concomitante et/ou séquentielle de tobramycine et d'autres médicaments potentiellement neurotoxiques, néphrotoxiques ou ototoxiques doit être évitée. Certains diurétiques peuvent modifier les concentrations sériques et tissulaires des antibiotiques et accroître ainsi la toxicité des aminosides. TEVA-TOBRAMYCIN ne doit pas être administré en concomitance avec de l'acide éthacrynique, du furosémide, de l'urée ou du mannitol intraveineux.

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

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

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

anticholinestérases, toxine botulinique (effets neuromusculaires).

Emploi durant la grossesse

Les effets de la tobramycine sur la reproduction n'ont pas fait l'objet d'études toxicologiques, cependant, aucun effet tératogène n'a été observé chez la progéniture de rats et de lapins ayant reçu des doses sous-cutanées de respectivement 100 mg/kg/jour et 20 mg/kg/jour pendant l'organogénèse. L'administration de doses de tobramycine ≥ 40 mg/kg/jour a causé de graves effets toxiques chez les lapines, ce qui a empêché l'évaluation du pouvoir tératogène du composé. L'administration d'aminosides à une femme enceinte peut causer du tort au fœtus (p. ex. une surdité congénitale). L'ototoxicité de la tobramycine sur la descendance n'a pas été évaluée lors des études non cliniques sur la reproduction. TEVA-TOBRAMYCIN ne doit être administré durant la grossesse que si les bienfaits pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus ou le futur bébé. Les femmes qui sont enceintes ou qui le deviennent pendant le traitement par TEVA-TOBRAMYCIN doivent être informées des risques possibles pour le fœtus.

Allaitement

On ignore si les concentrations de tobramycine produites par l'inhalation du composé atteignent un niveau suffisant pour que le médicament soit excrété dans le lait maternel. Toutefois, compte tenu du risque d'ototoxicité et de néphrotoxicité chez le nourrisson, la mère doit soit cesser d'allaiter, soit cesser de prendre TEVA-TOBRAMYCIN.

Emploi chez les enfants

L'innocuité et l'efficacité de la tobramycine n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 6 ans.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

L'emploi de la tobramycine n'a pas été étudié chez les personnes âgées.

EFFETS INDÉSIRABLES

La solution de tobramycine pour inhalation a été généralement bien tolérée lors de deux études cliniques menées chez 258 patients de 6 à 48 ans atteints de fibrose kystique. En plus de leur traitement standard contre la fibrose kystique, ces patients ont reçu la tobramycine par périodes de 28 jours entrecoupées de congés thérapeutiques de 28 jours, pendant une période totalisant 24 semaines.

L'altération de la voix et l'acouphène sont les seuls effets indésirables dont se sont plaints plus de patients sous tobramycine que de patients sous placebo. En effet, 33 patients (13 %) sous tobramycine ont signalé une altération de la voix (dysphonie), comparativement à 17 (7 %) dans le groupe sous placebo. Plus fréquents durant les périodes de traitement, ces épisodes de dysphonie étaient temporaires et cessaient complètement durant les congés thérapeutiques.

Huit patients (3 %) recevant la tobramycine ont eu des acouphènes, ce qui n'a été le cas d'aucun patient dans le groupe sous placebo. Temporaires, tous ces effets ont fini par disparaître malgré la poursuite du traitement et nul n'a été associé à une perte auditive lors des examens audiométriques prévus au protocole (ces tests ne coïncidaient pas nécessairement avec la survenue des épisodes d'acouphènes). Les acouphènes sont l'un des symptômes révélateurs de la toxicité cochléaire, aussi la perte possible de la perception des hautes fréquences doit-elle être surveillée de près chez les patients qui en connaissent (voir Mises en garde et Précautions). Le nombre de patients ayant signalé des effets vestibulaires — des étourdissements par exemple — était semblable dans le groupe sous tobramycine et le groupe sous placebo.

Neuf patients (3 %) dans chacun des deux groupes — tobramycine et placebo — ont présenté une hausse d'au moins 50 % de la créatinine sérique par rapport à la valeur initiale. Dans le groupe sous tobramycine, la créatininémie des neuf patients en question avait diminué à la visite suivante.

Sommaire des effets indésirables observés durant les essais cliniques

Le tableau II présente la fréquence des effets indésirables survenus au cours du traitement chez > 1 % des patients traités par la tobramycine.

Tableau II — Fréquence des effets indésirables survenus au cours du traitement chez > 1 % des patients traités par la tobramycine*

Système ou appareil selon la classification MedDRA	Effet indésirable du médicament	Tobramycine Études contrôlées par placebo avec groupes parallèles (PC-TNDS-002 / PC-TNDS-003)	
		Tobramycine (n = 258) Pourcentage (%) de patients	Placebo (n = 262) Pourcentage (%) de patients
Troubles pulmonaires, thoraciques et médiastinaux	Toux	23,6	21,0
	Pharyngite	12,0	12,2
	Rhinite	10,5	6,5

Système ou appareil selon la classification MedDRA	Effet indésirable du médicament	Tobramycine Études contrôlées par placebo avec groupes parallèles (PC-TNDS-002 / PC-TNDS-003)	
		Tobramycine (n = 258) Pourcentage (%) de patients	Placebo (n = 262) Pourcentage (%) de patients
	Hémoptysie	6,6	7,6
	Toux productive	6,6	8,8
	Dysphonie	5,8	3,1
	Troubles pulmonaires	5,0	4,6
	Asthme	4,7	6,9
	Dyspnée	4,3	8,8
	Changement de la couleur des expectorations	1,9	0,8
	Bronchospasme	1,6	1,9
	Laryngite	1,2	0,0
Troubles digestifs	Douleur abdominale	3,5	3,4
	Vomissements	2,7	2,7
	Nausées	1,6	2,7
Troubles touchant l'organisme en général et problèmes au point d'administration	Douleur thoracique	7,0	6,9
	Asthénie	5,0	5,0
	Pyrexie	2,3	2,7
	Malaise	1,6	0,8
	Douleur	1,2	1,9
Troubles métaboliques et nutritionnels	Anorexie	1,6	3,1
Troubles touchant l'appareil locomoteur et le tissu conjonctif	Dorsalgie	1,2	0,0
	Myalgie	1,2	0,0
Troubles touchant le système nerveux	Dysgueusie	6,2	6,1
	Céphalées	4,3	5,7
	Étourdissements	1,6	1,5
Troubles otiques et labyrinthiques	Acouphène	1,2	0,0
Examens	Diminution des résultats de l'exploration fonctionnelle respiratoire	6,2	5,0

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

Le tableau III présente la fréquence des effets indésirables survenus au cours du traitement (signalés spontanément ou après interrogation) chez plus de 5 % des patients sous tobramycine lors des deux études de phase III au cours desquelles ceux-ci ont reçu jusqu'à 3 cycles de traitement (voir Mode d'action et pharmacologie clinique – Études cliniques).

Tableau III — Fréquence des effets indésirables survenus au cours du traitement chez plus de 5 % des patients sous tobramycine lors des études de phase III (jusqu'à 6 mois de traitement)*

Effet indésirable	Tobramycine (n = 258) %	Placebo (n = 262) %
Organisme entier		
Asthénie	35,7	39,3
Fièvre ¹	32,9	43,5
Céphalées	26,7	32,1
Douleur thoracique	26,0	29,8
Douleur abdominale	12,8	23,7
Douleur	8,1	12,6
Dorsalgie	7,0	8,0
Malaise	6,2	5,3
Appareil digestif		
Anorexie	18,6	27,9
Vomissements	14,0	22,1
Nausées	11,2	16,0
Diarrhée	6,2	10,3
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Perte de poids	10,1	15,3
Système nerveux		
Étourdissements	5,8	7,6
Appareil respiratoire		
Augmentation de la toux	46,1	47,3
Pharyngite	38,0	39,3
Augmentation des expectorations	37,6	39,7
Rhinite	34,5	33,6
Dyspnée	33,7	38,5
Troubles pulmonaires	31,4	31,3
Changement de couleur des expectorations	21,3	19,8
Hémoptysie	19,4	23,7
Diminution de la fonction rénale ²	16,3	15,3
Asthme	15,9	20,2
Altération de la voix	12,8	6,5
Sinusite	8,1	9,2
Épistaxis	7,0	6,5
Infection des voies respiratoires inférieures	5,8	8,0
Hyperventilation	5,4	9,9
Organes des sens		
Otalgie	7,4	8,8
Dysgueusie	6,6	6,9
Peau et annexes cutanées		

Effet indésirable	Tobramycine (n = 258) %	Placebo (n = 262) %
Éruptions cutanées	5,4	6,1

1 Comprend les plaintes subjectives de fièvre.

2 Comprend les cas de diminution de la fonction pulmonaire observés lors des examens ou les cas de diminution du volume pulmonaire observés sur les radiographies et associés à une maladie intercurrente ou à l'administration du médicament à l'étude.

* Les effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques sont présentés selon les termes COSTAR (*Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms*).

Au cours d'une étude ultérieure sur la tobramycine, les effets indésirables suivants, présentés dans le tableau IV, sont survenus plus fréquemment chez les patients ayant reçu 4 à 6 cycles de traitement par la tobramycine (sur une période de 6 à 12 mois) que chez les patients ayant reçu 3 cycles ou moins (jusqu'à 6 mois). L'interprétation de ces données doit tenir compte du rôle de la progression chronique de la maladie sur l'augmentation de la fréquence des effets indésirables.

Tableau IV — Fréquence des effets indésirables survenus au cours du traitement¹ observés plus souvent chez les patients ayant reçu la tobramycine pendant 6 à 12 mois*

Effet indésirable	4-6 cycles (n = 192) %	≤ 3 cycles (n = 204) %
Organisme entier		
Asthénie	44,3	38,2
Douleur thoracique	36,5	35,3
Dorsalgie	10,4	5,9
Lymphadénopathie	8,3	6,9
Frissons	6,8	5,9
Transpiration	5,7	4,9
Appareil digestif		
Anorexie	29,2	27,5
Diarrhée	16,7	12,7
Candidose buccale	6,3	2,5
Dyspepsie	5,2	4,9
Appareil locomoteur		
Myalgie	5,7	5,4
Appareil respiratoire		
Augmentation de la toux	49,5	48,0
Pharyngite	47,9	43,6
Augmentation des expectorations	43,8	38,2
Dyspnée	41,7	33,8
Rhinite	37,5	33,3
Hémoptysie	31,3	27,0
Diminution de la fonction pulmonaire	28,6	23,0
Asthme	28,1	23,5
Changement de couleur des expectorations	24,5	19,1
Infection des voies respiratoires supérieures	13,5	9,8
Altération de la voix	12,0	6,4
Hyperventilation	8,9	5,4
Laryngite	5,2	3,4
Organes des sens		

Effet indésirable	4-6 cycles (n = 192) %	≤ 3 cycles (n = 204) %
Otite moyenne	5,2	2,0

¹ Comprend les effets indésirables de fréquence > 5 % observés plus souvent chez les patients ayant reçu 4 à 6 cycles de traitement que chez les patients ayant reçu la tobramycine durant ≤ 3 cycles. Les patients du groupe ayant reçu ≤ 3 cycles de traitement ont reçu un placebo durant les études de phase III.

* Les effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques sont présentés selon les termes COSTAR (*Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms*).

Les effets suivants ont été signalés peu fréquemment chez les patients ayant reçu la tobramycine en concomitance avec d'autres médicaments lors d'essais cliniques ultérieurs ouverts faisant suite aux précédents : infection fongique, hypoxie, ulcérations buccales et réaction de photosensibilité.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants, signalés après la commercialisation de la tobramycine, 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 otiques et labyrinthiques

Surdité

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Hypersensibilité, prurit, urticaire, éruptions cutanées

Troubles du système nerveux

Aphonie, dysgueusie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Bronchospasme, douleur oropharyngée, augmentation des expectorations, douleur thoracique

Troubles touchant l'organisme en général et problèmes au point d'administration

Diminution de l'appétit

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie

La posologie recommandée pour les adultes et les enfants de 6 ans ou plus est d'une ampoule unidose (300 mg) 2 fois par jour (BID) pendant 28 jours. L'intervalle entre 2 doses doit se rapprocher le plus de 12 heures et ne jamais être inférieur à 6 heures.

TEVA-TOBRAMYCIN s'administre par périodes alternées de 28 jours, à raison de 2 doses par jour. Ainsi, après 28 jours de traitement, le patient doit cesser de prendre TEVA-TOBRAMYCIN pendant une période de 28 jours, puis reprendre ensuite le traitement pour une autre période de 28 jours et ainsi de suite.

La posologie ne dépend pas du poids du patient. La dose est donc de 300 mg BID chez tous les patients.

Administration

TEVA-TOBRAMYCIN est offert en ampoules à usage unique dont le contenu doit être inhalé. TEVA-TOBRAMYCIN ne doit pas être administré par voie sous-cutanée, intraveineuse ou intrathécale.

TEVA-TOBRAMYCIN doit être administré pendant une période moyenne de 15 minutes, à l'aide d'un nébuliseur portatif réutilisable PARI LC PLUS relié à un compresseur DeVilbiss Pulmo-Aide. Le patient doit inhaler TEVA-TOBRAMYCIN assis ou debout, en respirant normalement par l'embout buccal du nébuliseur. Le port d'un pince-nez peut l'aider à respirer par la bouche.

Il ne faut pas diluer ni mélanger TEVA-TOBRAMYCIN avec de la dornase alfa dans le nébuliseur.

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

Lors des études cliniques, les patients qui devaient prendre plusieurs traitements ont reçu pour consigne de les prendre avant l'administration de la tobramycine.

Posologie chez certaines populations particulières

Patients présentant une insuffisance rénale

La tobramycine étant excrétée principalement sous forme inchangée dans l'urine, l'état de la fonction rénale devrait avoir une incidence sur l'exposition au médicament. Nulle recommandation posologique ne peut être étayée (voir Mises en garde et Précautions – Néphrotoxicité).

Patients présentant une insuffisance hépatique

L'emploi de la tobramycine n'a pas été étudié chez les insuffisants hépatiques.

Patients ayant subi une transplantation d'organe

L'emploi de la tobramycine n'a pas été étudié chez les patients ayant subi une transplantation d'organe.

SURDOSAGE

En cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région pour connaître les mesures à prendre.
--

Les signes et symptômes d'intoxication aiguë par la tobramycine IV comprennent les étourdissements, l'acouphène, le vertige, la baisse de l'acuité auditive aux fréquences élevées,

l'insuffisance respiratoire, le blocage neuromusculaire et l'insuffisance rénale. La biodisponibilité générale de la tobramycine est faible lorsque le médicament est administré par inhalation. L'administration orale, quant à elle, n'entraîne pas d'absorption notable. La connaissance des concentrations sériques de tobramycine peut être utile pour surveiller le surdosage.

En cas d'intoxication aiguë, interrompre immédiatement l'administration de la tobramycine et surveiller la fonction rénale en effectuant les épreuves de base.

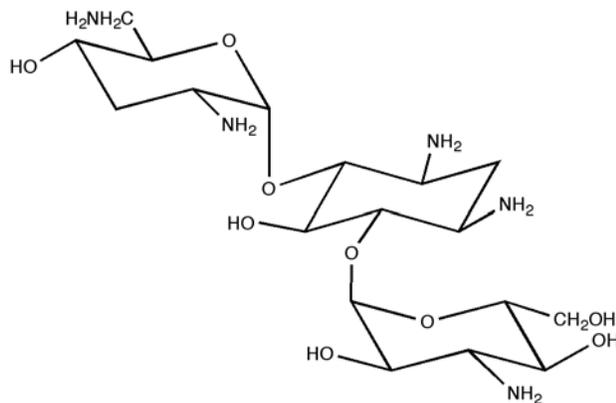
Le médecin qui soupçonne un cas de surdosage devrait toujours consulter le centre antipoison de sa région, afin de se renseigner sur les modalités d'un traitement efficace. La possibilité d'interactions médicamenteuses ayant une incidence sur l'élimination des médicaments doit être considérée dans tous les cas de surdosage.

L'hémodialyse peut être utile pour éliminer la tobramycine de l'organisme.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

La dénomination USAN de TEVA-TOBRAMYCIN est « tobramycine ». La tobramycine a une masse moléculaire de 467,51 g/mol et sa formule chimique est $C_{18}H_{37}N_5O_9$. La dénomination systématique de la tobramycine se lit comme suit : *O*-3-Amino-3-désoxy- α -D-glucopyranosyl-(1→4)-*O*-[2,6-diamino-2,3,6-tridésoxy- α -D-ribo-hexopyranosyl-(1→6)]-2-désoxy-L-streptamine. Formule développée :



La tobramycine se présente sous forme de poudre cristalline blanche à blanc cassé soluble dans 1,5 partie d'eau, très légèrement soluble dans l'éthanol à 95 % et pratiquement insoluble dans le chloroforme ou l'éther. Le pH d'une solution diluée au dixième va de 9 à 11. Le point de fusion de la tobramycine est de 217 °C.

Composition

TEVA-TOBRAMYCIN (solution de tobramycine pour inhalation) est une solution aqueuse jaunâtre limpide stérile et apyrétogène, dont le pH et la salinité ont été ajustés de telle sorte

qu'elle puisse être administrée à l'aide d'un nébuliseur réutilisable fonctionnant à l'air comprimé. Chaque ampoule unidose de 5 mL contient 300 mg de tobramycine et 11,25 mg de chlorure de sodium dans de l'eau stérile pour injection. Le pH de la solution a été ajusté à 6,0 par l'ajout d'acide sulfurique et d'hydroxyde de sodium, si bien que le médicament en solution existe sous forme de sulfate. Tous les ingrédients répondent aux normes USP. La solution, purgée à l'azote, ne contient aucun agent de conservation.

Stabilité et conservation

TEVA-TOBRAMYCIN doit être conservé au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C. Une fois hors du réfrigérateur (ou s'il n'est pas possible de les réfrigérer), les sachets de TEVA-TOBRAMYCIN peuvent demeurer à température ambiante (c.-à-d. inférieure à 25 °C) pendant 28 jours, qu'ils soient ouverts ou fermés. TEVA-TOBRAMYCIN ne doit pas être utilisé au-delà de la date de péremption imprimée sur l'ampoule s'il est conservé au réfrigérateur (2 °C à 8 °C) ou au-delà de 28 jours s'il demeure à la température ambiante (25 °C).

Les ampoules de TEVA-TOBRAMYCIN ne doivent pas être exposées à une source de lumière intense. Si elle n'est pas réfrigérée, la solution jaunâtre contenue dans l'ampoule peut devenir plus foncée au fil du temps, mais du moment que le produit est conservé conformément aux recommandations, ce changement de couleur ne signifie pas que la qualité du produit soit altérée.

PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

TEVA-TOBRAMYCIN est offert en ampoules à usage unique de 5 mL faites de polyéthylène de basse densité. Boîtes de 56 ampoules (14 sachets en aluminium contenant 4 ampoules chacun).

MICROBIOLOGIE

La tobramycine est active *in vitro* contre une large gamme de microorganismes à Gram négatif, dont *P. aeruginosa*. Elle exerce une action bactéricide en concentrations égales ou légèrement supérieures à la concentration inhibitrice.

Épreuves de sensibilité

Un seul crachat provenant d'un patient souffrant de fibrose kystique peut contenir de multiples morphotypes de *P. aeruginosa*, et chacun d'entre eux peut avoir une sensibilité *in vitro* différente de celle des autres face à la tobramycine.

Les épreuves de sensibilité *in vitro* standard (National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1993) utilisées pour évaluer la sensibilité de *P. aeruginosa* à la tobramycine parentérale peuvent être utilisées pour suivre celle d'isolats provenant de patients atteints de fibrose kystique.

Le seuil de sensibilité établi pour l'administration de tobramycine par voie parentérale ne s'applique pas à l'administration par inhalation. La relation entre les résultats des épreuves de sensibilité *in vitro* et les effets cliniques du traitement par la tobramycine n'est pas encore éclaircie (voir Mode d'action et pharmacologie clinique – Études cliniques).

Comme le montre la figure 3, la sensibilité *in vitro* des isolats de *P. aeruginosa* observée chez les patients ayant reçu de la tobramycine pendant six mois (3 cycles) lors de deux études cliniques tendait à diminuer, ce qui n'a pas été le cas chez les patients du groupe sous placebo. La portée clinique de ces observations n'a pas été clairement établie dans le traitement des infections à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de fibrose kystique (voir Mode d'action et pharmacologie clinique – Études cliniques). Une baisse semblable de la sensibilité à l'amikacine a été observée chez des patients ayant été traités par la tobramycine pendant trois cycles.

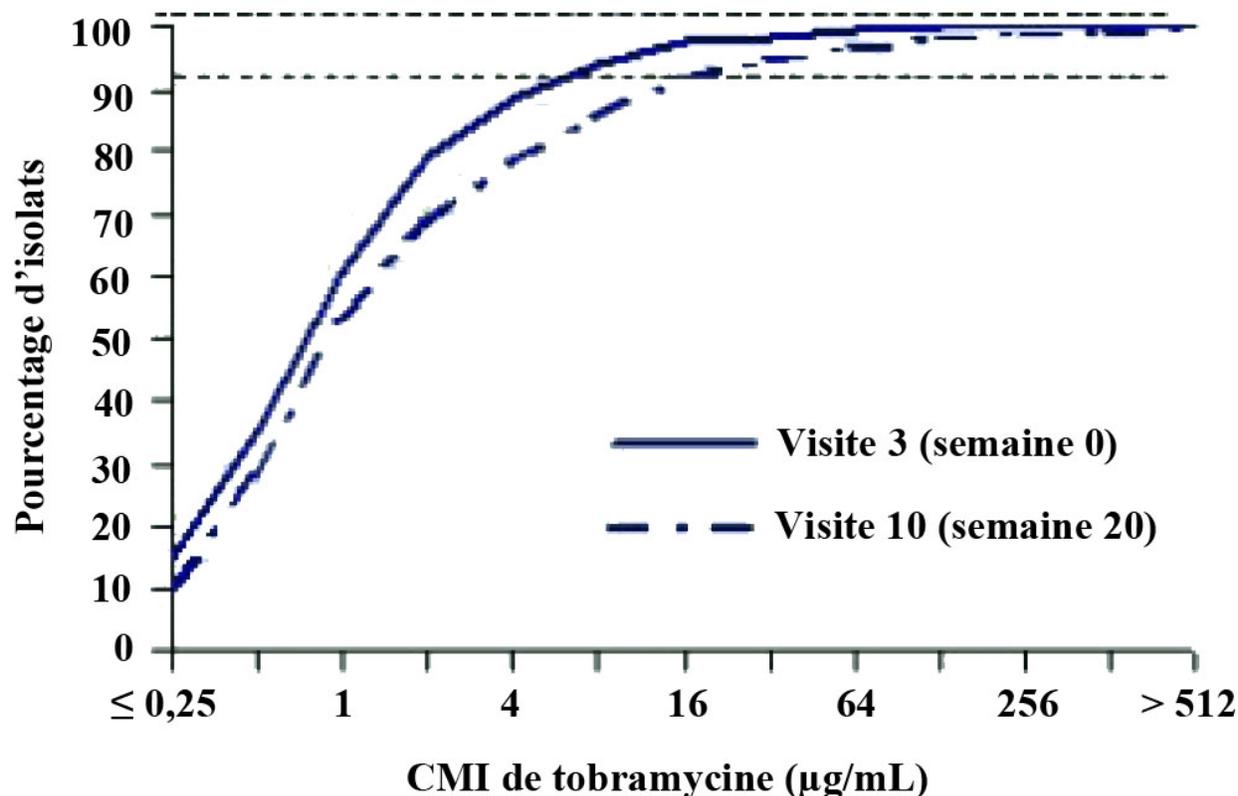


Figure 3. Distribution des fréquences cumulées des valeurs de CMI de tobramycine pour tous les isolats de *P. aeruginosa* (3 cycles de traitement par la tobramycine).

Effets sur la flore respiratoire

Aucun élément n'indique que l'administration de tobramycine jusqu'à concurrence de trois cycles ait été associée à une augmentation des cas de surinfections par *B. cepacia* ou *A. xylosoxidans* (voir le tableau V). Entre les visites 3 et 10 (semaines 0 et 20), le nombre de patients sous tobramycine infectés par *H. influenzae* ou *S. aureus* a diminué. Il n'y a pas eu de variation apparente du nombre de patients infectés par *S. pneumoniae*, mais dans le cas d'*Aspergillus* et de *C. albicans*, le nombre de patients sous tobramycine infectés par l'un ou l'autre de ces microorganismes a augmenté entre la 3^e et la 10^e visite (semaines 0 et 20). On ne connaît pas au juste la portée clinique de cette observation (voir le tableau VI).

Tableau V — Nombre de patients ayant contracté, pendant le traitement reçu lors d'études contrôlées par placebo, une infection causée par un microorganisme intrinsèquement résistant à la tobramycine

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

Tableau VI — Nombre de patients chez lesquels des agents pathogènes à Gram positif ou des mycètes ont été isolés (visites 3 et 10 [semaines 0 et 20]) lors d'études contrôlées par placebo

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

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie animale

Pharmacocinétique de la tobramycine en solution pour inhalation

L'absorption systémique de la tobramycine observée après l'administration intrapulmonaire de l'antibiotique sous forme d'aérosol a été analysée dans trois études menées chez l'animal : une étude de 14 jours chez le rat et le cobaye et deux études chez le rat, l'une de 14 jours et l'autre de 6 mois (tableau VII).

En général, les concentrations sériques maximales de tobramycine auxquelles donne lieu l'administration de l'aérosol augmentent de façon à peu près linéaire avec la dose inhalée estimée, jusqu'à concurrence d'environ 15 mg/kg. Lorsque la dose dépasse 15 mg/kg, les concentrations sériques de pointe plafonnent entre 12 et 22 µg/mL (ce qui correspond à une exposition environ 12 à 22 fois plus élevée que celle observée dans les deux études cliniques de phase III contrôlées par placebo après l'administration de 300 mg *bid*, qui était de 1 µg/mL).

Aucun signe d'accumulation n'a été observé chez les rats et les cobayes pendant les 14 jours consécutifs au cours desquels ces animaux ont reçu la tobramycine par inhalation strictement nasale. Les concentrations sériques moyennes observées lors de l'étude de toxicité de 6 mois menée chez des rats ayant reçu la tobramycine par inhalation strictement nasale sont également demeurées constantes, ce qui indique que l'administration prolongée n'a pas d'incidence sur l'absorption systémique de la tobramycine.

Tableau VII — Pharmacocinétique de la tobramycine administrée par inhalation chez l'animal

Dose ^a (mg/kg/jour) ^b [multiple de la dose estimée chez l'homme] ^c	C _{max} (µg/mL)	Commentaires
Rat (Sprague-Dawley) Voie d'administration : inhalation nasale		
Durée du traitement : 14 jours		
Solution à 6 % 30 min → 7,4 mg/kg/jour; [6×]	Jour 1/Jour 14 7,2/4,5	En général, augmentation des concentrations sériques avec l'augmentation de la dose inhalée. Concentrations semblables dans les différents groupes après 1 et 14 jours de traitement continu, mais inférieures à la limite de détection 24 heures après la dernière exposition. Absence de signe d'accumulation dans le sérum malgré l'administration de doses répétées. Concentrations sériques de tobramycine inchangées malgré l'administration préalable de sulfate de salbutamol USP par inhalation.
60 min → 14,5 mg/kg/jour; [12×]	11,4/7,8	
120 min → 28,9 mg/kg/jour; [24×]	15,8/11,4	
30 min → 6,0 mg/kg/jour après administration de salbutamol pendant 15 min [5×]	6,4/4,8	
Rat (Sprague-Dawley) Voie d'administration : inhalation nasale		
Durée du traitement : 14 jours		
6% Solution 6 heures → 97 mg/kg/jour [81×]	Jour 1/Jour 14 14,6/11,4	En général, augmentation non linéaire des concentrations sériques avec l'augmentation de la dose inhalée. Concentrations semblables dans les différents groupes après 1 et 14 jours de traitement continu, mais inférieures à la limite de détection 24 heures après la dernière exposition. Absence de signe d'accumulation dans le sérum malgré l'administration de doses répétées.
Solution à 10 % 6 heures → 131 mg/kg/jour [109×]	22,5/17,8	
Cobaye (Hartley) Voie d'administration : inhalation nasale		
Durée du traitement : 14 jours		
Solution à 6 % 30 min → 4,5 mg/kg/jour [4×]	Jour 1/Jour 14 4,6/7,0	Concentrations sériques plus élevées chez les animaux ayant reçu la dose intermédiaire (9,1 mg/kg) que chez ceux ayant reçu la dose faible (4,1 mg/kg), mais semblables chez les animaux des groupes à doses intermédiaire et élevée (19,8 mg/kg). Concentrations sériques semblables dans les différents groupes après les jours 1 et 14, mais inférieures à la limite de détection 24 heures après la dernière exposition. Absence de signe d'accumulation de tobramycine dans le sérum malgré l'administration de doses répétées. Concentrations sériques de tobramycine inchangées malgré l'administration préalable de sulfate de salbutamol USP par inhalation.
60 min → 9,1 mg/kg/jour [8×]	8,2/8,4	
120 min → 19,8 mg/kg/jour [17×]	9,1/8,1	
30 min → 4,0 mg/kg/jour après administration de salbutamol pendant 15 min [3×]	4,0/3,0	
Rat (Sprague-Dawley) Voie d'administration : inhalation nasale		
Durée du traitement : 6 mois		
Solution à 6 % 20 min → 4,9 mg/kg/jour [4×]	Jour 1/Semaine 26 5,6/4,1	Concentrations sériques moyennes proportionnelles à la dose totale administrée dans les groupes à doses faible et intermédiaire, mais non dans le cas du groupe à dose élevée, ce qui indique l'existence d'un processus limitant l'absorption à

Dose ^a (mg/kg/jour) ^b [multiple de la dose estimée chez l'homme] ^c	C _{max} (µg/mL)	Commentaires
60 min → 14,3 mg/kg/jour [12×] 180 min → 57,5 mg/kg/jour [48×]	17,6/8,0 32,6/13,9	doses élevées. Absence de signe d'accumulation, malgré la variation des concentrations sériques moyennes de tobramycine au cours de l'étude, en particulier dans le groupe à dose élevée. En général, les concentrations sériques de tobramycine ont diminué avec le temps. Exposition générale considérable avec une dose d'environ 58 mg/kg/jour.

^a Groupes témoins non inclus.

^b Dose estimée atteignant les poumons. Les doses administrées aux animaux ont été estimées d'après l'équation suivante :

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

où : Concentration d'exposition = Concentration de tobramycine déterminée par analyse; Volume inhalé = Durée de l'exposition (min) x 250 mL/min (rat) ou 300 mL/min (cobaye); Poids de l'animal = 250 g et 300 g chez les rats femelles et mâles respectivement, et 500 g et 600 g chez les cobayes femelles et mâles respectivement; Dépôt (%) = 50 % pour les aérosols dont le DAMM (diamètre aérodynamique moyen en masse) se situe entre 2 et 3 µm.

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

Pharmacologie humaine

Pharmacocinétique systémique après l'administration de l'aérosol

La pharmacocinétique de la tobramycine a été évaluée par analyse par modélisation de la population dans deux études cliniques de phase III. Les données issues de cette analyse ont été comparées avec celles de la documentation médicale et sont résumées dans le tableau VIII.

Tableau VIII — Résumé des paramètres pharmacocinétiques sériques de la tobramycine administrée sous forme d'aérosol

Type de patient ¹	N ^{bre}	Dose	Nébuliseur	K _a (h ⁻¹)	t _{1/2α} (h)	t _{1/2β} (h)	V _{d_{eq}} (L)	Cl (L/h)	Méthode analytique ²	Référence
FK	247	300 mg	Pari LC Plus				57,3 ^{3,4}	5,79 ⁴	DIPF	Novartis
VS VA	5 5	300 mg	Pneumatic Nebulizer			8,96 ± 0,47 11,23 ± 2,26			CLHP/ÉI	Le Conte (1993)
FK	6	600 mg	Ultrasonic Nebulizer	1,98 ± 1,40 ⁵	1,54 ± 0,97	13,0 ± 5,2	96,9 ± 49,6	6,98 ± 2,89	DIPF	Touw (1997)

1 FK = fibrose kystique; VS = volontaires sains; VA = ventilation artificielle

2 CLHP = chromatographie liquide à haute performance; DIPF = dosage immunologique par polarisation de fluorescence; ÉI = épreuve immunoenzymatique

3 Paramètre corrigé en fonction de la biodisponibilité absolue estimée.

4 Paramètre issu d'une analyse pharmacocinétique de population (Laboratoires Harris).

5 Moyenne ± ÉT

La pharmacocinétique systémique de la tobramycine administrée par inhalation est comparable à celle de la tobramycine administrée par voie parentérale tant pour ce qui est de la clairance que du volume de distribution. La demi-vie d'élimination terminale sérique de la tobramycine observée après l'administration de l'aérosol varie considérablement, allant de 1,3 à 13 heures. La pharmacocinétique systémique de la tobramycine observée après l'administration de l'aérosol cadre avec un modèle bicompartimental et une élimination biexponentielle.

Concentration de tobramycine dans le sérum et dans les expectorations après l'administration de l'aérosol

Au cours d'une étude de phase II et de deux études de phase III, on a mesuré les concentrations de tobramycine dans le sérum et les expectorations après l'administration du produit sous forme d'aérosol. Les concentrations mesurées dans ces études cliniques ainsi que celles relevées dans la documentation médicale sont présentées dans le tableau IX.

Tableau IX — Concentrations de tobramycine dans le sérum et dans les sécrétions bronchiques/expectorations à la suite de l'administration du produit sous forme d'aérosol

Type de patient ¹	N ^{bre}	Dose/Fréquence	Nébuliseur	Sérum (S)		Sécrétions bronchiques (SB)/ Expectorations (Exp)			Rapport S/Exp ⁴	Référence
				Délai de prélèvement (h)	Conc. (µg/mL) ²	Délai de prélèvement (h)	Conc. SB (µg/mL)	Conc. Exp (µg/g)		
FK	61	300 mg/BID	Pari LC Jet	1,0	0,57±0,38	1,0		139±56	1,2±1,3	Novartis
	61	300 mg/BID	Sidestream Jet	1,0	0,74±0,43	1,0		116±183	1,9±1,9	
	61	600-1200 mg/BID	UltraNeb	1,0	0,79±0,76	1,0		388±451	0,70±1,3	
FK	247	300 mg/BID 3 cycles de 28 jours	Pari LC Plus Jet	1,0 1,0	1,01±0,57	0,167		1199,2±1115,8	0,191	Novartis
FK	6	10,2 mg/kg	Wisto Senior	1,0	1,27±1,07				NS	Touw (1997)
MR	20	Dose unique de 80 mg	Non précisé	1	<0,1-0,2	0,5	2,0±2,26		NS	Baran (1990)
FK et MR	14	80 mg/BID	Non précisé	1,0	<0,1-0,4					Gappa (1988)
VS VA CP/CT CP/CT	5 5 5 5	Dose unique de 300 mg	Atomeca Pneumatic	0,25-24 0,25-24 0,5 0,5	0,27±0,15 <0,1 0,43 0,55	4 12		5,57±5,52 ³ 3,61±4,34 ³	NS	Le Conte (1993)
FK et MR	27	Dose unique de 120 mg	Medix World Traveler-Intersurgical			0,25-1		401		Mukhopadhyay (1994)
FK et MR	22	666±195 mg/TID	UltraNeb 100	NS	<0,1-1,5	Immédiatement après l'inhalation		2300±1900	NS	Smith (1989) & Weber (1989)
FK et MR	9 9 9 9	40 mg, une fois par appareil	Pulmo-Aide UltraNeb UltraNeb UltraNeb			0,05		0-629 16-1343 35-1980 94-3385		Weber (1994)

1 FK = fibrose kystique; VS = volontaires sains; VA = ventilation artificielle; CP/CT = patients atteints de cancer du poumon et ayant subi une chirurgie thoracique; MR = maladie respiratoire; NS = non signalé

2 Moyenne ± ÉT

3 Concentration dans le tissu pulmonaire mesurée après biopsie.

4 Moyenne des rapports individuels S/Exp avec N = 56, 59, 57 pour les appareils Pari LC, Sidestream et UltraNeb respectivement.

Les concentrations sériques de tobramycine observées à la suite de l'administration de l'aérosol dans les études cliniques sont comparables à celles rapportées dans la documentation médicale chez les patients souffrant de fibrose kystique et inférieures à celles rapportées par suite de l'administration parentérale de doses thérapeutiques (1,7 – 4,0 mg/kg). Dans les études cliniques, la concentration moyenne de tobramycine observée dans les expectorations 10 minutes après l'administration avec le nébuliseur Pari LC Plus était d'environ 1200 µg/g (médiane = 959 µg/g; intervalle : 35 à 7417 µg/g). Chez 97 % des patients, la concentration de tobramycine dans les expectorations dépassait la valeur cible de 128 µg/g.

Incidence du sexe et de l'âge sur la pharmacocinétique

Aucune différence significative n'a été notée entre les hommes et les femmes eu égard à la concentration de tobramycine dans le sérum ou les expectorations. Les concentrations dans les expectorations ont eu tendance à augmenter avec l'âge (6 à 48 ans), cependant, compte tenu des variations importantes au sein de chaque groupe d'âges (6 à 12 ans; 13 à 17 ans et 18 ans ou plus), ces différences n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

TOXICOLOGIE

Étude de toxicité : administration par inhalation

Afin d'étayer l'innocuité de l'administration de tobramycine en aérosol chez l'être humain, trois études sur la toxicité de la tobramycine administrée par inhalation ont été menées chez l'animal : une étude de 14 jours chez le rat et le cobaye et deux études chez le rat, l'une de 14 jours et l'autre de 6 mois. Les conditions d'exposition ont été établies de manière à reproduire le plus fidèlement possible celles en milieu clinique relativement à la dose quotidienne et aux caractéristiques de l'aérosol. Il n'a cependant pas été possible de déterminer un seuil de tolérance maximal classique, faute de pouvoir exposer les cobayes et les rats au médicament pendant plus de 3 et 6 heures respectivement sans qu'ils risquent de mourir en raison de phénomènes indépendants du médicament, comme la déshydratation ou l'hypothermie.

L'inhalation de tobramycine a été bien tolérée par les rats et les cobayes et n'a occasionné aucun signe clinique manifeste de toxicité ni mortalité attribuable à l'emploi du médicament, même aux doses les plus élevées (voir les tableaux X, XI et XII).

Tableau X — Toxicité de la tobramycine administrée par inhalation pendant 14 jours chez le rat et le cobaye

CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉTUDE	RÉSULTATS
<p>Espèces : Rat Sprague-Dawley Cobaye Hartley (mâles et femelles, 10/sexe/dose)</p> <p>Voie d'administration : inhalation nasale</p> <p>Durée : jusqu'à 2 heures par jour 14 jours de suite</p> <p>Solutions administrées Tobramycine à 6 % dans du soluté physiologique salin à 0,225 %, pH 6,0 Témoin : soluté physiologique salin à 0,225 %, pH 6,0</p> <p>Doses : mg/kg/jour (Multiple de la dose quotidienne chez l'homme)</p> <p>Rats</p> <p>Groupe 1 : 120 min Témoin Groupe 2 : 30 min → 7,4 mg/kg/jour (6X) Groupe 3 : 60 min → 14,5 mg/kg/jour (12X) Groupe 4 : 120 min → 28,9 mg/kg/jour (24X) Groupe 5 : inhalation préalable de salbutamol pendant 15 min, puis 30 min → 6,0 mg/kg/jour (5X)</p> <p>Cobaye</p> <p>Groupe 1 : 120 min Témoin Groupe 2 : 30 min → 4,5 mg/kg/jour (4X) Groupe 3 : 60 min → 9,1 mg/kg/jour (8X) Groupe 4 : 120 min → 19,8 mg/kg/jour (17X) Groupe 5 : inhalation préalable de salbutamol pendant 15 min, puis 30 min → 3,9 mg/kg/jour (3X)</p>	<p>Évaluation des réactions locales et générales en réponse à l'inhalation de tobramycine sous forme d'aérosol chez deux espèces animales, ainsi que des effets de l'administration préalable d'un bronchodilatateur sur ces réactions. La dose sans effet nocif observé (DSENO) était environ 12 fois (rat) et 4 fois (cobaye) plus élevée que la dose clinique (1,2 mg/kg) présumée atteindre quotidiennement les voies respiratoires chez l'homme.</p> <p>Absence de signes cliniques manifestes de toxicité, d'altérations pathologiques macroscopiques ou de pathologie microscopique liée au traitement chez le rat. L'administration préalable de salbutamol n'a pas entraîné d'effets démontrables sur les paramètres examinés.</p> <p>Absence également de signes cliniques manifestes de toxicité chez le cobaye.</p> <p>Augmentation dose-dépendante du poids de certains organes (poumon chez les rats mâles, rein chez les cobayes des deux sexes) aux doses élevées. Absence d'altérations histopathologiques dans ces organes ainsi que dans la cochlée des cobayes. Des effets histologiques non spécifiques liés à l'aérosol ont été observés dans l'endothélium du larynx et de la trachée des cobayes mâles et des cobayes femelles aux doses élevées.</p>

Tableau XI — Toxicité de la tobramycine administrée par inhalation pendant 14 jours chez le rat

CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉTUDE	RÉSULTATS
<p>Espèce : Rat Sprague-Dawley (mâles et femelles, 10/sexe/dose)</p> <p>Voie d'administration : inhalation nasale</p> <p>Durée : 6 heures par jour 14 jours de suite</p> <p>Solutions administrées Tobramycine à 6 % dans du soluté physiologique salin à 0,225 %, pH 6,0 Tobramycine à 10 % dans du soluté physiologique salin à 0,225 %, pH 6,0 Témoin : soluté physiologique salin à 0,225 %, pH 6,0</p> <p>Doses : mg/kg/jour (Multiple de la dose quotidienne chez l'homme) Groupe 1 : Témoin Groupe 2 : 97 mg/kg/jour (81X) (sol. à 6 %) Groupe 3 : 131 mg/kg/jour (109X) (sol. à 10 %)</p>	<p>Évaluation des réactions locales et générales en réponse à l'administration de tobramycine sous forme d'aérosol chez le rat, à des doses considérablement plus élevées que la dose clinique (81 et 109 fois la dose estimée chez l'homme) et sur une longue durée (6 heures). Une augmentation dose-dépendante du poids des poumons et des reins a été observée chez les femelles, surtout à la dose la plus élevée. Des effets histologiques non spécifiques liés à l'aérosol ont été observés dans l'épithélium nasal et trachéal, accompagnés d'une hausse du nombre de macrophages pulmonaires. La DSENO n'a pas pu être établie, en raison de l'hyperplasie de l'épithélium bronchoalvéolaire consécutive à l'administration des deux doses de tobramycine testées.</p>

Tableau XII — Toxicité de la tobramycine administrée par inhalation pendant 6 mois chez le rat

CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉTUDE	RÉSULTATS
<p>Espèce : Rat Sprague-Dawley (mâles et femelles, 20/sexe/dose)</p> <p>Voie d'administration : inhalation nasale</p> <p>Durée : Jusqu'à 3 heures par jour Quotidiennement pendant 6 mois, puis période de récupération de 28 jours</p> <p>Solutions administrées Tobramycine à 6 % dans du soluté physiologique salin à 0,225 %, pH 6,0 Témoin : soluté physiologique salin à 0,225 %, pH 6,0</p> <p>Doses : mg/kg/jour (Multiple de la dose quotidienne chez l'homme) Groupe 1 : Témoin Groupe 2 : 20 min → 4,9 mg/kg/jour (4X) Groupe 3 : 60 min → 14,3 mg/kg/jour (12X) Groupe 4 : 180 min → 57,5 mg/kg/jour (48X)</p>	<p>Évaluation des effets toxiques potentiels de la tobramycine administrée sous forme d'aérosol chez le rat et caractérisation de la relation dose-réponse. Période de récupération de quatre semaines (équivalant au congé thérapeutique chez l'homme lors des essais cliniques) afin d'évaluer la possibilité d'une rétrocession ou d'une évolution des manifestations toxiques consécutives à une exposition quotidienne de six mois.</p> <p>Absence de signes cliniques manifestes de toxicité. Aucune lésion macroscopique liée au traitement n'a été observée à l'autopsie. Disparition presque complète des lésions pulmonaires (semblables à celles observées pendant l'étude de 14 jours chez le rat) après la période de récupération de 4 semaines et retour du poids des poumons et des reins à la normale après l'augmentation consécutive au traitement.</p> <p>Une néphropathie chronique caractérisée par une dégénérescence tubulaire, une minéralisation, une régénération tubulaire compensatoire et la présence de cylindres protéiques a été observée dans tous les groupes, y compris dans le groupe témoin. Le nombre plus élevé de cas dans le groupe ayant reçu la forte dose indique que la tobramycine a un effet accélérateur sur ce processus.</p> <p>Les transformations hyperplasiques bénignes observées dans l'épithélium muqueux de l'appareil respiratoire constituaient probablement une réponse adaptative à l'exposition continue à l'aérosol, car elles ont disparu spontanément à l'arrêt du traitement.</p>

Effets toxiques sur la reproduction

Aucune étude n'a été menée sur les effets de la tobramycine sur la reproduction, mais l'administration sous-cutanée de doses allant jusqu'à 100 mg/kg chez le rat n'a pas eu d'effet néfaste sur l'accouplement des mâles et des femelles, non plus que sur leur fécondité.

Pouvoir mutagène

Aucune étude sur le pouvoir mutagène de la tobramycine n'a été effectuée. Le pouvoir génotoxique de la tobramycine a été évalué à l'aide de toute une gamme de tests *in vitro* et *in vivo*. Aucune augmentation significative du nombre de révertants n'a été observée lors d'un test de Ames effectué avec ou sans activation métabolique sur cinq souches tests. Avec ou sans activation métabolique par fraction S9, le test de mutation directe sur des cellules de lymphome de souris a donné des résultats négatifs jusqu'à concurrence de 5000 µg/mL de tobramycine. L'exposition à la tobramycine, en présence ou en l'absence d'activateur métabolique, n'a pas induit d'aberrations chromosomiques dans les cellules ovariennes du hamster chinois. Le test des micronoyaux effectué *in vivo* chez la souris s'est également révélé négatif.

Pouvoir carcinogène

Le pouvoir carcinogène de la tobramycine administrée par inhalation a été évalué dans une étude de deux ans menée chez le rat. Durant 95 semaines, les animaux ont été exposés à la tobramycine pendant des périodes allant jusqu'à 1,5 heure par jour. Les concentrations sériques observées chez ces rats allaient jusqu'à 35 µg/mL, tandis que celles observées lors des études cliniques chez les patients souffrant de fibrose kystique ne s'élevaient qu'à 3,62 µg/mL tout au plus. Aucune augmentation de la fréquence de quelque type de tumeur que ce soit n'a été observée qui fût liée au traitement.

RÉFÉRENCES

1. Gilligan PH. Microbiology of airway disease in patients with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4(1): 35-51.
2. Szaff M, Hoiby N, Flensburg EW. Frequent antibiotic therapy improves survival of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1983; 72(5): 651-7.
3. Neu HC. Tobramycin: an overview. *J Infect Dis* 1976; (134 Suppl): S3-19.
4. Weber A, Smith A, Williams-Warren J, Ramsey B, and Covert DS. Nebulizer delivery of tobramycin to the lower respiratory tract. *Pediatr Pulmonol* 1994; 17(5): 331-9
5. Bryan LE. Aminoglycoside resistance. Bruan LE, Ed. *Antimicrobial drug resistance*. Orlando, FL: Academic Press, 1984: 241-77.
6. Le Conte P, Potel G, Peltier P, Horeau D, Caillon J, Juvin ME, Kergueris MF, Bugnon D, and Baron D. Lung distribution and pharmacokinetics of aerosolized tobramycin. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147(5):1279-82.
7. Touw DJ, Jacobs FAH, Brimicombe RW, Heijerman HGM, Bakker W, and Briemer DD. Pharmacokinetics of aerosolized tobramycin in adult patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(1):184-7.
8. Baran D, de Vuyst P, Ooms HA. Concentration of tobramycin given by aerosol in the fluid obtained by bronchoalveolar lavage. *Respir Med* 1990; 84(3):203-4.
9. Gappa M, Steinkamp G, Tummler B, and Von Der Hardt H. Long-term tobramycin aerosol therapy of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *Scand J Gastroenterol* 1988; Suppl 143:74-6.
10. Mukhopadhyay S, Staddon GE, Eastman C, Palmer M, RhysDavies E, and Carswell F. The quantitative distribution of nebulized antibiotic in the lung in cystic fibrosis. *Respir Med* 1994; 88(3):203-11.
11. Smith AL, Ramsey BW, Hedges DL, Hack B, Williams-Warren J, Weber A, Gore EJ, and Redding GJ. Safety of aerosol tobramycin administration for 3 months to patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1989; 7(4):265-71.
12. Monographie de ^{Pr}TOBI[®] Solution de tobramycine à 300 mg/5 mL pour inhalation, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Canada. Date de révision : 23 août 2017.

**VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT
UTILISER CE MÉDICAMENT DE MANIÈRE EFFICACE ET SANS DANGER**

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PATIENTS

PrTEVA-TOBRAMYCIN
Solution de tobramycine pour inhalation, USP
60 mg/ mL (sous forme de sulfate)

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-TOBRAMYCIN**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-TOBRAMYCIN**.

À quoi TEVA-TOBRAMYCIN sert-il?

TEVA-TOBRAMYCIN 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 TEVA-TOBRAMYCIN ne traitent que les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales. Même si vous vous sentez mieux au début du traitement, il faut utiliser TEVA-TOBRAMYCIN exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Un mauvais usage ou un abus de TEVA-TOBRAMYCIN pourrait favoriser la croissance de bactéries ne pouvant être éliminées par TEVA-TOBRAMYCIN (résistance). Cela signifie que TEVA-TOBRAMYCIN pourrait ne pas fonctionner pour vous à l'avenir. Ne partagez votre médicament avec personne.

Comment TEVA-TOBRAMYCIN agit-il?

TEVA-TOBRAMYCIN contient une substance appelée tobramycine. La tobramycine est un antibiotique de la classe des aminoglycosides. TEVA-TOBRAMYCIN est inhalé (inspiré) directement dans les poumons de manière à ce que l'antibiotique puisse tuer la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* qui cause l'infection. TEVA-TOBRAMYCIN 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 de TEVA-TOBRAMYCIN?

Ingrédient médicamenteux : tobramycine

Ingrédients non médicamenteux : nitrogène, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide sulfurique et eau pour injection.

Formes pharmaceutiques de TEVA-TOBRAMYCIN

TEVA-TOBRAMYCIN est offert en ampoules à usage unique de 5 mL faites de polyéthylène de basse densité. TEVA-TOBRAMYCIN est conditionné en boîtes de 56 ampoules (14 sachets en aluminium contenant 4 ampoules chacun).

Ne prenez pas TEVA-TOBRAMYCIN si vous êtes allergique :

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

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

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

Pour éviter d'avoir des effets secondaires et vous assurer de bien utiliser ce médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TEVA-TOBRAMYCIN.

Informez-le de tous vos troubles ou problèmes de santé, et plus particulièrement des circonstances ci-dessous :

- Vous avez une difficulté inhabituelle à respirer accompagnée d'une respiration sifflante, d'une toux ou d'une sensation d'oppression dans la poitrine;
- Vous avez une faiblesse des muscles persistante ou qui s'aggrave au fil du temps, un symptôme qui est surtout lié à des affections comme la myasthénie grave ou la maladie de Parkinson;
- Vous avez des bourdonnements d'oreilles, des étourdissements ou tout changement d'acuité auditive;
- Vous avez des antécédents de trouble rénal;
- Vous avez l'intention de devenir enceinte ou êtes enceinte alors que vous recevez TEVA-TOBRAMYCIN. Discutez avec votre professionnel de la santé des effets néfastes possibles de TEVA-TOBRAMYCIN. Il ne faut entreprendre un traitement par TEVA-TOBRAMYCIN durant la grossesse que si les bienfaits pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus ou l'enfant à naître;
- Vous allaitez ou prévoyez de le faire.

Autres mises en garde importantes

TEVA-TOBRAMYCIN fait partie d'une classe d'antibiotiques qui peuvent causer une perte d'acuité auditive, des étourdissements ou des problèmes rénaux. Si vous utilisez TEVA-TOBRAMYCIN 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 TEVA-TOBRAMYCIN n'altère pas votre acuité auditive.

Veillez indiquer à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec TEVA-TOBRAMYCIN :

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

- 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 TEVA-TOBRAMYCIN, ni peu de temps après la fin d'un traitement par TEVA-TOBRAMYCIN :

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

La prise de certains médicaments en même temps que la perfusion de tobramycine ou d'un autre antibiotique de la classe des aminoglycosides peut accroître le risque d'apparition d'effets nocifs. Veuillez informer votre professionnel de la santé si vous prenez les médicaments suivants :

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

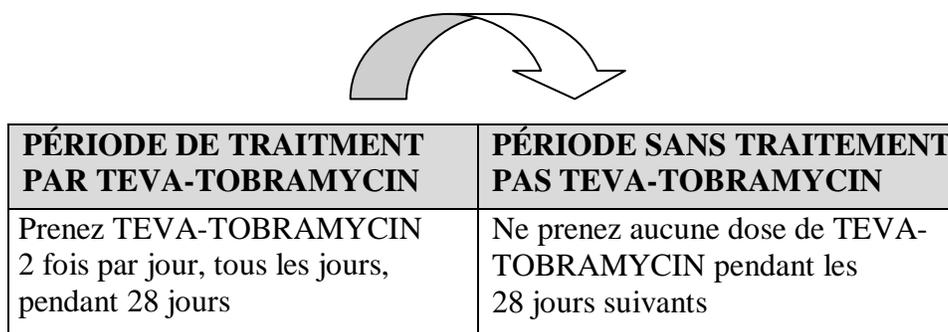
De nombreux autres médicaments peuvent avoir des effets nocifs sur votre système nerveux, vos reins ou votre audition. Indiquez à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, même ceux qui ne sont pas mentionnés sur cette liste.

Comment TEVA-TOBRAMYCIN se prend-il?

- TEVA-TOBRAMYCIN est une solution expressément conçue pour être inhalée au moyen d'un nébuliseur réutilisable PARI LC PLUS^{MC} et d'un compresseur d'air DeVilbiss

Pulmo-Aide^{MD} (voir les instructions détaillées dans la section « **Comment administrer TEVA-TOBRAMYCIN** » ci-dessous).

- Prenez TEVA-TOBRAMYCIN exactement comme votre professionnel de la santé vous a dit de le faire. Si vous avez des doutes, adressez-vous à votre professionnel de la santé.
- Prenez TEVA-TOBRAMYCIN aux mêmes heures chaque jour, ce qui vous aidera à ne pas oublier vos doses.
- Dose habituelle de TEVA-TOBRAMYCIN chez les adultes et les enfants de 6 ans ou plus :
 - Inhalez le contenu de 1 ampoule (contenant 60 milligrammes [mg] de tobramycine) matin et soir pendant 28 jours au moyen du nébuliseur et d'un compresseur approprié. L'intervalle entre les doses du matin et du soir doit être aussi près que possible de 12 heures, et ne doit pas être inférieur à 6 heures.
- Après avoir pris TEVA-TOBRAMYCIN 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 TEVA-TOBRAMYCIN 2 fois par jour pendant votre période de traitement de 28 jours et que vous respectiez le cycle de 28 jours de traitement et de 28 jours sans traitement (voir l'image ci-dessous).



Répétez le cycle

- NE mélangez PAS TEVA-TOBRAMYCIN à la dornase alfa (PULMOZYME[®]) dans le nébuliseur.
- Veuillez vérifier l'ordre d'administration des médicaments avec votre médecin. Si vous utilisez plusieurs médicaments et suivez d'autres traitements pour la fibrose kystique, prenez vos médicaments dans l'ordre suivant :
 - 1) bronchodilatateur;
 - 2) kinésithérapie respiratoire;
 - 3) autres médicaments administrés par inhalation;
 - 4) TEVA-TOBRAMYCIN.
- Continuez à prendre TEVA-TOBRAMYCIN 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 TEVA-TOBRAMYCIN, posez-les à votre médecin ou à votre pharmacien.

Surdosage

En cas de surdosage, particulièrement en cas d'ingestion accidentelle, communiquez avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre TEVA-TOBRAMYCIN 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.

Comment administrer TEVA-TOBRAMYCIN :

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.

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

Vous aurez besoin des fournitures suivantes :

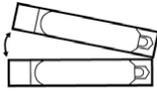
- ampoule (flacon) de TEVA-TOBRAMYCIN en plastique,
- compresseur DeVilbiss Pulmo-Aide^{MD},
- nébuliseur réutilisable PARI LC PLUS^{MC},
- tuyau de raccordement du nébuliseur au compresseur,
- essuie-tout ou serviettes propres,
- pince-nez (facultatif).

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

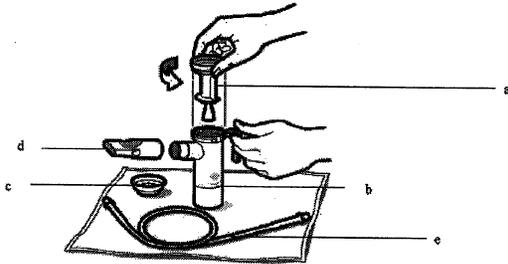
Remarque : Veuillez lire les instructions du fabricant pour l'utilisation et l'entretien de ces appareils.

Préparation pour l'inhalation de TEVA-TOBRAMYCIN :

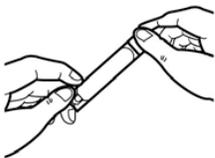
1. Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau savonneuse.
- 2a. Chaque sachet d'aluminium contient quatre ampoules de TEVA-TOBRAMYCIN.
- 2b. Détachez l'une des ampoules en tirant délicatement sur la languette d'attache à la base. Rangez le reste des ampoules au réfrigérateur conformément aux instructions.



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



4. Retirez la partie supérieure du nébuliseur en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, puis en la soulevant. Déposez la partie supérieure sur un essuie-tout ou une serviette propre. Mettez le récipient du nébuliseur en position verticale sur l'essuie-tout ou la serviette.
5. Raccordez l'un des embouts du tuyau à la sortie d'air du compresseur. Le tuyau doit s'ajuster parfaitement à la sortie. Branchez le compresseur dans une prise de courant.
6. Maintenez d'une main la languette située à la base de l'ampoule et ouvrez celle-ci en dévissant le capuchon de l'autre main. N'appuyez pas sur l'ampoule tant que vous n'êtes pas prêt à en vider le contenu dans le récipient.

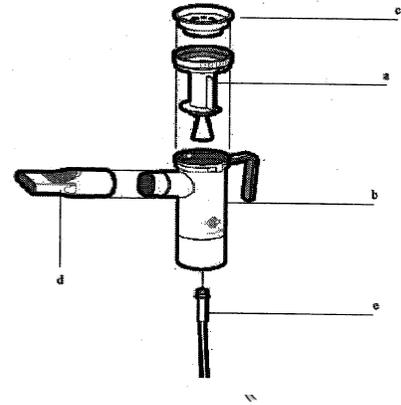


7. Videz la **totalité** du contenu de l'ampoule dans le récipient du nébuliseur.



8. Remettez la partie supérieure du nébuliseur en place

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



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

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



Traitement par TEVA-TOBRAMYCIN :

1. Mettez le compresseur sous tension (« On »).
2. Vérifiez qu'une vaporisation continue sort de l'embout buccal. Si rien ne sort de l'embout, vérifiez tous les raccords du tuyau et le bon fonctionnement du compresseur.
3. Asseyez-vous ou tenez-vous debout dans une position qui vous permet de respirer normalement.
4. Positionnez l'embout buccal entre les dents et sur la langue, puis respirez normalement par la bouche. Le port d'un pince-nez peut vous aider à respirer par la bouche et non par le nez. Veillez à ne pas bloquer l'écoulement d'air avec votre langue.
5. Poursuivez le traitement jusqu'à ce que toute la préparation TEVA-TOBRAMYCIN soit épuisée et que l'appareil ne produise plus de vaporisation. L'appareil peut émettre un crachotement une fois le récipient du nébuliseur vidé. Le traitement complet par inhalation devrait prendre environ 15 minutes. Remarque : En cas d'interruption du traitement, par exemple s'il vous faut tousser ou vous reposer, éteignez le compresseur pour ne pas épuiser le médicament. Rallumez le compresseur quand vous êtes prêt à reprendre l'inhalation.
6. Après le traitement, nettoyez et désinfectez le nébuliseur conformément aux instructions du fabricant.

Nettoyage du nébuliseur :

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

1. Retirez le tuyau du nébuliseur et démontez le nébuliseur.
2. Lavez toutes les pièces (sauf le tuyau) à l'eau chaude avec du savon à vaisselle liquide.

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

Désinfection du nébuliseur :

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

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

Laissez sécher les pièces sur un linge propre sans charpie.

Entretien et utilisation du compresseur Pulmo-Aide :

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

Changement du filtre :

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

Nettoyage du compresseur :

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

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

Quels sont les effets secondaires possibles de TEVA-TOBRAMYCIN?

En prenant TEVA-TOBRAMYCIN, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

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

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

Si n'importe lequel de ces effets vous incommode gravement, **informez-en votre médecin.**

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

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

Si n'importe lequel de ces effets vous incommode gravement, **informez-en votre médecin.**

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

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

Si n'importe lequel de ces effets vous incommode gravement, **informez-en votre médecin.**

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 TEVA-TOBRAMYCIN et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Si la situation suivante se produit pendant votre traitement par TEVA-TOBRAMYCIN, informez-en votre médecin :

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

Si vous remarquez d'autres effets secondaires non mentionnés dans ce dépliant, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien.

Effets secondaires graves : fréquence et procédures à suivre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT		√	

Aggravation de la maladie pulmonaire sous-jacente			
FRÉQUENT Difficulté inhabituelle à respirer accompagnée d'une respiration sifflante, d'une toux ou d'une sensation d'oppression dans la poitrine (bronchospasme)			√
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 			√
FRÉQUENCE INCONNUE Réactions allergiques : <ul style="list-style-type: none"> • éruption cutanée • urticaire • démangeaisons 			√

Si vous présentez un symptôme incommodant ou un effet secondaire qui n'est pas mentionné ci-dessus ou qui s'aggrave au point de gêner vos activités quotidiennes, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur;
- en composant sans frais le 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.

Conservation

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

- Conservez les ampoules TEVA-TOBRAMYCIN au réfrigérateur (à une température de 2 à 8 °C/36 à 46 °F).
- Si vous ne pouvez pas conserver les ampoules de TEVA-TOBRAMYCIN au réfrigérateur, gardez-les dans les sachets d'aluminium (ouverts ou non) à la température ambiante (d'au plus 25 °C/77 °F) pendant 28 jours au maximum.
- Conservez les ampoules de TEVA-TOBRAMYCIN dans leur emballage d'origine, à l'abri de la chaleur ou de la lumière directe.
- Normalement, la solution contenue dans l'ampoule de TEVA-TOBRAMYCIN est jaunâtre. Si elle n'est pas réfrigérée, elle peut toutefois devenir plus foncée avec le temps. Un changement de couleur de la solution de TEVA-TOBRAMYCIN non réfrigérée ne signifie pas que la qualité est altérée, à condition que les sachets d'aluminium (ouverts ou non) soient conservés à la température ambiante (d'au plus 25 °C/77 °F) pendant 28 jours au maximum.
- N'utilisez pas la solution de TEVA-TOBRAMYCIN non réfrigérée après 28 jours.
- N'utilisez pas TEVA-TOBRAMYCIN :
 - si la solution est trouble ou si elle contient des particules;
 - après la date de péremption estampillée sur l'ampoule.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-TOBRAMYCIN :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements destinés aux patients, en visitant le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada.html) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com),
- en composant le 1-800-268-4127, poste 3;
- en faisant parvenir un courriel à druginfo@tevacanada.com;
- en envoyant une télécopie au 1-416-335-4472.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée
 30 Novopharm Court
 Toronto (Ontario)
 M1B 2K9
 Canada
www.tevacanada.com

Dernière révision : 22 novembre 2017