

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TOBI

300 mg/5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une ampoule de 5 ml contient une dose unique de 300 mg de tobramycine.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour inhalation par nébuliseur.
Solution claire et jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tobi est indiqué dans la prise en charge à long terme de l'infection pulmonaire chronique causée par *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus.

Il faut tenir compte des directives officielles relatives à l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

TOBI est destiné à être utilisé par inhalation et non par voie parentérale.

Posologie

Chez les adultes et les enfants, la dose recommandée est d'une ampoule deux fois par jour pendant 28 jours. L'intervalle entre les doses doit être le plus proche possible de 12 heures et ne pas être inférieur à 6 heures. Après 28 jours de thérapie, les patients doivent arrêter le traitement par TOBI pendant les 28 jours suivants. Il faut maintenir un cycle de 28 jours de thérapie active suivis de 28 jours sans traitement.

La posologie n'est pas ajustée en fonction du poids. Tous les patients doivent recevoir une ampoule de TOBI (300 mg de tobramycine) deux fois par jour.

Des études cliniques contrôlées, réalisées sur une période de 6 mois en utilisant le schéma d'administration suivant, ont révélé que l'amélioration de la fonction pulmonaire se maintenait pendant les périodes de 28 jours sans traitement.

Schéma d'Administration de TOBI au cours des Etudes Cliniques Contrôlées

Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3	
28 Jours	28 Jours	28 Jours	28 Jours	28 Jours	28 Jours

TOBI 300 mg deux fois par jour plus traitement standard	traitement standard	TOBI 300 mg deux fois par jour plus traitement standard	traitement standard	TOBI 300 mg deux fois par jour plus traitement standard	traitement standard
--	------------------------	--	------------------------	--	------------------------

La sécurité et l'efficacité ont été évaluées pour la prise en charge à long terme de l'infection pulmonaire chronique causée par *Pseudomonas aeruginosa* lors d'études contrôlées et ouvertes pendant une période allant jusqu'à 96 semaines (12 cycles), mais elles n'ont pas été étudiées chez les patients de moins de 6 ans, chez les patients ayant un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) < 25% ou > 75% de la valeur prédite, ni chez les patients infectés par *Burkholderia cepacia*.

La thérapie doit être instaurée par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la mucoviscidose. Il faut poursuivre le traitement par TOBI de manière cyclique aussi longtemps que le médecin estime que le patient tire un bénéfice clinique de l'inclusion de TOBI dans son schéma thérapeutique. En cas de détérioration clinique évidente de la fonction pulmonaire, il faut envisager un traitement additionnel anti-pseudomonal. Les études cliniques ont révélé qu'un examen microbiologique indiquant une résistance *in vitro* à la substance n'est pas nécessairement synonyme d'une absence de bénéfice clinique pour le patient.

Populations particulières

Personnes âgées (> 65 ans)

Les données disponibles dans cette population sont insuffisantes pour étayer une recommandation pour ou contre un ajustement posologique.

Patients présentant une insuffisance rénale

Il n'existe pas de données dans cette population permettant d'étayer une recommandation pour ou contre un ajustement posologique de TOBI. Veuillez vous reporter aux informations concernant la néphrotoxicité à la rubrique 4.4 et aux informations concernant l'excrétion à la rubrique 5.2.

Patients présentant une insuffisance hépatique.

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Étant donné que la tobramycine n'est pas métabolisée, on ne s'attend pas à ce que l'insuffisance hépatique ait un effet sur l'exposition à la tobramycine.

Patients ayant subi une transplantation d'organe

Aucune donnée adéquate n'est disponible concernant l'utilisation de TOBI chez les patients ayant subi une transplantation d'organe.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de TOBI n'ont pas été établies à ce jour chez les enfants âgés de moins de 6 ans. Les données actuellement disponibles sont présentées à la rubrique 5.1, mais aucune recommandation posologique ne peut être donnée.

Mode d'administration

Il faut vider le contenu d'une ampoule dans le nébuliseur et l'administrer par inhalation sur une période d'environ 15 minutes, en utilisant un nébuliseur à main réutilisable PARI LC PLUS muni d'un compresseur approprié. Les compresseurs appropriés sont ceux qui, lorsqu'ils sont fixés à un nébuliseur PARI LC Plus, fournissent un débit de 4 à 6 l/min et/ou

une contre-pression de 110 à 217 kPa. Il faut suivre les instructions du fabricant concernant l'entretien et l'utilisation du nébuliseur et du compresseur.

TOBI est inhalé pendant que le patient est en position assise ou debout et qu'il respire normalement par l'embout buccal du nébuliseur. Des pinces nasales peuvent aider le patient à respirer par la bouche. Le patient doit poursuivre son traitement standard de kinésithérapie respiratoire. Il faut poursuivre l'utilisation des broncho-dilatateurs adéquats tant qu'on l'estime cliniquement nécessaire. Lorsque les patients reçoivent plusieurs thérapies respiratoires différentes, il est conseillé de respecter l'ordre suivant : broncho-dilatateur, kinésithérapie respiratoire, autres médicaments en inhalation et enfin, TOBI.

Dose quotidienne maximale tolérée

La dose quotidienne maximale tolérée de TOBI n'a pas été établie.

4.3 Contre-indications

L'administration de TOBI est contre-indiquée chez tout patient ayant une hypersensibilité connue à un aminoglycoside ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Pour des informations concernant la grossesse et l'allaitement, voir rubrique 4.6.

Il faut utiliser TOBI avec prudence en cas de suspicion ou de présence établie d'une dysfonction rénale, auditive, vestibulaire ou neuromusculaire, ou en cas d'hémoptysie sévère active.

Surveillance des concentrations sériques de tobramycine

Les concentrations sériques de tobramycine doivent être surveillées chez les patients ayant une dysfonction auditive ou rénale connue ou présumée. Si une ototoxicité ou une néphrotoxicité survient chez un patient recevant du Tobi, le traitement par tobramycine doit être interrompu jusqu'à ce que les concentrations sériques redeviennent inférieures à 2 µg/ml.

Les concentrations sériques de tobramycine doivent être surveillées chez les patients recevant un traitement concomitant par aminoglycoside par voie parentérale (ou tout autre médicament pouvant avoir un effet sur l'excrétion rénale). Ces patients doivent être surveillés selon la justification clinique.

La surveillance de la concentration sérique de tobramycine ne doit se faire que par ponction veineuse et non par échantillon sanguin prélevé par piqûre au doigt. La contamination de la peau des doigts par la tobramycine pourrait résulter en des taux sériques du médicament faussement élevés. Cette contamination ne peut être complètement évitée en se lavant les mains avant l'analyse.

Bronchospasme

Un bronchospasme peut survenir suite à l'inhalation de médicaments et des cas ont été rapportés avec la tobramycine en nébulisation. La première dose de TOBI doit s'administrer sous surveillance, en utilisant un broncho-dilatateur avant la nébulisation si cela fait partie du traitement actuel du patient. Il faut mesurer le VEMS avant et après la nébulisation. En cas

de survenue d'un bronchospasme induit par la thérapie chez un patient ne recevant aucun broncho-dilatateur, il faut répéter le test à un autre moment en utilisant un broncho-dilatateur. La survenue d'un bronchospasme en présence d'une thérapie par broncho-dilatateur peut indiquer une réaction allergique. Si l'on suspecte une réaction allergique, il faut interrompre le traitement par TOBI. Il faut traiter le bronchospasme de la manière médicalement adéquate.

Troubles neuromusculaires

Une prudence très particulière doit être observée lors de l'utilisation de TOBI chez des patients atteints de maladies neuromusculaires connues ou suspectées, tels qu'un parkinsonisme ou d'autres affections se caractérisant par la présence d'une myasthénie (incluant la myasthénie grave), car les aminoglycosides peuvent aggraver la faiblesse musculaire en raison d'un éventuel effet de type curarisant sur la fonction neuromusculaire.

Néphrotoxicité

Même si l'on a associé la thérapie parentérale par aminoglycosides à la survenue d'une néphrotoxicité, les études cliniques réalisées avec TOBI n'ont révélé aucun signe de néphrotoxicité, cependant une insuffisance rénale aiguë (IRA) a été rapportée après commercialisation avec l'utilisation de tobramycine inhalée (voir rubrique 4.8).

Il faut utiliser le produit avec prudence en cas de suspicion ou de présence établie d'une dysfonction rénale, et il faut surveiller les concentrations sériques de tobramycine. Les patients ayant une insuffisance rénale sévère (c.-à-d. des taux sériques de créatinine > 2 mg/dl (176,8 µmol/l) n'ont pas été inclus dans les études cliniques.

La pratique clinique actuelle suggère qu'il faut évaluer la fonction rénale initiale. Ensuite, il faut réévaluer les taux d'urée et de créatinine tous les 6 cycles complets d'une thérapie par TOBI (tous les 180 jours de traitement par l'aminoglycoside en nébulisation).

Voir aussi « Surveillance des concentrations sériques de tobramycine » plus haut.

Ototoxicité

Suite à l'administration parentérale d'aminoglycosides, on a rapporté la survenue d'une ototoxicité se manifestant par une toxicité auditive et vestibulaire. La toxicité vestibulaire peut se manifester par des vertiges ou une ataxie. Au cours des études cliniques contrôlées, aucune ototoxicité (mesurée par des plaintes de perte auditive ou par des évaluations audiométriques) n'est survenue avec la thérapie par TOBI. Au cours d'études ouvertes et après la commercialisation du médicament, certains patients ayant des antécédents d'une utilisation antérieure prolongée ou concomitante d'aminoglycosides par voie intraveineuse ont présenté une perte auditive. Les patients souffrant de perte auditive ont fréquemment rapporté un acouphène.

Les médecins doivent tenir compte du risque de toxicité vestibulaire et cochléaire induit par les aminoglycosides, et ils doivent réaliser des évaluations adéquates de la fonction auditive pendant la thérapie par TOBI. Chez les patients à risque en raison d'un traitement systémique préalable et prolongé par aminoglycosides, il peut s'avérer nécessaire d'envisager la réalisation d'un examen auditif avant d'instaurer la thérapie par TOBI. La survenue d'acouphènes impose la prudence car il s'agit d'un symptôme indicateur d'ototoxicité.

La prudence doit être de mise lors de la prescription de TOBI à des patients souffrant de troubles auditifs ou vestibulaires connus ou présumés. Les médecins devraient envisager un examen audiolgique pour les patients qui montrent des signes de troubles auditifs, ou qui ont un risque accru de troubles auditifs.

Risque d'ototoxicité en raison de mutations de l'ADN mitochondrial

Des cas d'ototoxicité due aux aminosides ont été observés chez des patients présentant certaines mutations du gène ARNr 12S codé au niveau mitochondrial (*MT-RNR1*), en particulier la mutation m.1555A>G. L'ototoxicité est survenue chez certains patients malgré des concentrations sériques d'aminosides dans la plage recommandée. En cas d'antécédents maternels connus d'ototoxicité due à la prise d'aminosides ou de mutation connue de l'ADN mitochondrial chez le patient, il peut s'avérer nécessaire d'envisager des traitements autres que les aminosides, à moins que la gravité de l'infection et le manque de traitements alternatifs sûrs et efficaces l'emportent sur le risque de perte auditive irréversible.

Si un patient rapporte des acouphènes ou une perte auditive pendant le traitement par aminoglycosides, le médecin doit envisager de référer le patient afin qu'il réalise un examen auditif.

Voir aussi « Surveillance des concentrations sériques de tobramycine » plus haut.

Hémoptysie

L'inhalation de solutions nébulisées peut induire un réflexe de toux. Chez les patients présentant une hémoptyisie sévère active, l'utilisation de TOBI ne doit être entreprise que si l'on estime que les bénéfices du traitement contrebalancent les risques d'induire une hémorragie.

Résistance Microbienne

Au cours des études cliniques, certains patients traités par TOBI ont présenté une augmentation des Concentrations Minimales Inhibitrices d'aminoglycoside pour les isolats testés de *P. aeruginosa*. Il existe un risque théorique que les patients traités par tobramycine nébulisée développent des isolats de *P. aeruginosa* résistants à la tobramycine par voie intraveineuse (voir rubrique 5.1).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec Tobl.

Lors des études cliniques, les patients traités simultanément par TOBI et domase alpha, β -agonistes, corticostéroïdes par inhalation et d'autres antibiotiques anti-pseudomonas par voie orale ou parentérale, ont présenté des profils d'effets secondaires et ces profils étaient similaires à ceux observés au sein du groupe contrôle.

Il faut éviter l'utilisation concomitante et/ou séquentielle de TOBI avec d'autres médicaments ayant un potentiel neurotoxique, néphrotoxique ou ototoxique. Certains diurétiques peuvent augmenter la toxicité des aminoglycosides en modifiant les concentrations d'antibiotiques présentes dans le sérum et les tissus. Il ne faut pas administrer simultanément TOBI avec de l'acide éthacrynique, du furosémide, de l'urée ou du mannitol par voie intraveineuse.

On a rapporté que d'autres médicaments augmentent la toxicité potentielle des aminoglycosides administrés par voie parentérale :

Amphotéricine B, céfalotine, ciclosporine, tacrolimus, polymyxines (risque accru de néphrotoxicité) ;

Dérivés du platine (risque accru de néphrotoxicité et d'ototoxicité) ;

Anti-cholinestérases, toxine botulinique (effets neuromusculaires).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

TOBI ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement sauf si les bénéfices pour la mère contrebalancent les risques encourus par le fœtus ou le bébé.

Grossesse

Pour la tobramycine, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament en inhalation chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets tératogènes de la tobramycine (voir rubrique 5.3). Néanmoins, les aminoglycosides peuvent s'avérer nuisibles pour le fœtus (par ex. surdité congénitale) lorsque des concentrations systémiques élevées sont atteintes chez la femme enceinte. Si l'on utilise TOBI pendant la grossesse, ou si la patiente tombe enceinte pendant la prise de TOBI, il faut informer la patiente concernant les risques éventuels pour le fœtus.

Allaitement

La tobramycine administrée par voie systémique s'élimine dans le lait maternel. On ignore si l'administration de TOBI donne lieu à des concentrations sériques suffisamment élevées pour que la tobramycine soit détectable dans le lait maternel. En raison des risques éventuels d'ototoxicité et de néphrotoxicité induits par la tobramycine chez les nourrissons, il faut décider s'il faut arrêter l'allaitement ou interrompre la thérapie par TOBI.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal après administration sous-cutanée n'ont pas montré d'effets délétères sur la fertilité mâle ou femelle (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sur base des réactions médicamenteuses indésirables rapportées, on présume qu'il est improbable que TOBI exerce un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil d'innocuité

Deux études cliniques randomisées, en double-aveugle, en parallèle, contrôlées contre placebo, d'une durée de 24 semaines, ont été menées avec TOBI chez 520 patients atteints de mucoviscidose et âgés de 6 à 63 ans.

Les effets indésirables le plus fréquemment ($\geq 10\%$) rapportés dans les études avec TOBI contrôlées contre placebo étaient : toux, pharyngite, toux productive, asthénie, rhinite, dyspnée, pyrexie, affections pulmonaires, céphalées, douleur thoracique, expectorations colorées, hémoptysie, anorexie, fonction pulmonaire diminuée aux examens, asthme, vomissements, douleur abdominale, dysphonie, nausées et perte de poids.

La plupart des effets ont été signalés à des fréquences similaires ou supérieures chez les patients recevant le placebo. Lors des études cliniques contrôlées, une altération de la voix et des acouphènes étaient les seuls effets indésirables rapportés chez un nombre significativement supérieur de patients traités par TOBI ; respectivement (12,8 % dans le groupe TOBI contre 6,5 % dans le groupe placebo) et (3,1 % dans le groupe TOBI contre 0 % dans le groupe placebo). Ces épisodes d'acouphènes étaient transitoires et se résolvaient sans l'interruption du traitement par TOBI, et ils n'étaient pas associés à la présence d'une perte auditive permanente à l'examen par audiogramme. Le risque d'acouphènes n'augmentait pas lors des cycles répétés d'exposition à TOBI (voir rubrique 4.4 Ototoxicité).

Tableau récapitulatif des réactions indésirables

Lors des études de 24 semaines contrôlées contre placebo et de leurs extensions en ouvert avec le traitement actif, un total de 313, 264 et 120 patients ont achevé le traitement par TOBI pendant 48, 72 et 96 semaines, respectivement.

Le Tableau 1 montre l'incidence des réactions indésirables liées au traitement, selon les critères suivants : signalés avec une incidence $\geq 2\%$ pour les patients recevant du TOBI, survenant à un taux plus élevé dans le bras TOBI, et évalué comme étant lié au médicament chez $\geq 1\%$ des patients.

Les réactions indésirables au médicament issues d'études cliniques sont répertoriées selon les classes de systèmes d'organes MedDRA. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les réactions indésirables au médicament sont classées selon leur fréquence, les plus fréquentes étant indiquées en premier. Dans chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables au médicament sont présentées par ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondante selon la convention (CIOMS III) est également fournie pour chaque réaction indésirable : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) très rare ($< 1/10,000$), y compris les rapports isolés.

Tableau 1 Réactions indésirables dans les essais cliniques

Réactions indésirables	Catégorie de fréquence
Infections et infestations	
Laryngite	Fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Acouphène	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Affection pulmonaire	Très fréquent
Rhinite	Très fréquent
Dysphonie	Très fréquent
Expectorations colorées	Très fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Myalgie	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Malaise	Fréquent
Investigations	
Diminution de la fonction pulmonaire aux examens	Très fréquent

Avec l'augmentation de la durée d'exposition au TOBI dans les études d'extension en ouvert, l'incidence de toux productive et de diminution de la fonction pulmonaire aux examens ont augmenté ; cependant, l'incidence de dysphonie a diminué. Dans l'ensemble, l'incidence des événements indésirables par Classe de Systèmes d'Organes (CSO) MeDRA a diminué avec l'augmentation de l'exposition au TOBI : Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales, affections gastro-intestinales, et troubles généraux et anomalies au site d'administration.

Réactions indésirables provenant de notifications spontanées

Les réactions indésirables notifiées spontanément, présentées plus bas, sont déclarées volontairement et il n'est pas toujours possible d'établir de manière fiable la fréquence et le lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Affections du système nerveux

Aphonie, dysgueusie

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Perte auditive

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Bronchospasme, douleur oropharyngée

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Hypersensibilité, prurit, urticaire, éruption cutanée

Affections du rein et des voies urinaires

Insuffisance rénale aiguë (IRA)

Au cours d'études ouvertes et après la commercialisation du médicament, certains patients ayant des antécédents d'une utilisation antérieure prolongée ou concomitante d'aminoglycosides par voie intraveineuse ont présenté une perte auditive (voir rubrique 4.4). Les aminoglycosides par voie parentérale ont été associés à la survenue d'une hypersensibilité, d'une ototoxicité et d'une néphrotoxicité (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique	Luxembourg
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.afmps.be Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be e-mail : adr@fagg-afmps.be	Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

L'administration par inhalation donne lieu à une faible biodisponibilité systémique de la tobramycine. Les symptômes d'un surdosage par aérosol peuvent inclure un enrouement sévère.

En cas d'ingestion accidentelle de TOBI, la survenue d'une toxicité est peu probable car la tobramycine est faiblement absorbée à partir d'un tractus gastro-intestinal intact.

En cas d'administration accidentelle de TOBI par voie intraveineuse, les signes et symptômes d'un surdosage en tobramycine par voie parentérale peuvent survenir et incluent des vertiges, des acouphènes, des vertiges, une perte de l'acuité auditive, une détresse respiratoire et/ou un blocage neuromusculaire et une insuffisance rénale.

Il faut traiter une toxicité aiguë en arrêtant immédiatement le traitement par TOBI et il faut réaliser des tests de base de la fonction rénale. Une mesure des concentrations sériques de tobramycine peut s'avérer utile lors de la surveillance d'un surdosage. En cas de surdosage, il faut envisager la possibilité d'interactions médicamenteuses s'accompagnant d'altérations de l'élimination de TOBI ou des autres médicaments.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Aminoglycosides Antibactériens, code ATC : J01GB01

Mécanisme d'action

La tobramycine est un antibiotique aminoglycoside produit par *Streptomyces tenebrarius*. Elle agit principalement en interrompant la synthèse des protéines, ce qui donne lieu à une altération de la perméabilité de la membrane cellulaire, à une rupture progressive de l'enveloppe cellulaire et éventuellement à la mort de la cellule. Elle possède une action bactéricide à des concentrations égales ou légèrement supérieures aux concentrations inhibitrices.

Valeurs limites

Les valeurs limites de sensibilité établies pour l'administration parentérale de tobramycine ne conviennent pas pour l'administration par aérosol du médicament.

En cas de mucoviscidose, les expectorations présentent une action inhibitrice sur l'activité biologique locale des aminoglycosides nébulisés. Les concentrations de tobramycine en aérosol dans les expectorations doivent donc être dix et quinze fois supérieures à la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) pour obtenir respectivement un blocage de la croissance de *P. aeruginosa* et une activité bactéricide. Au cours d'études cliniques contrôlées, 97 % des patients traités par TOBI présentaient des concentrations dans les expectorations 10 fois supérieures à la CMI la plus élevée pour *P. aeruginosa* mis en culture à partir des prélèvements provenant du patient, et 95 % des patients traités par TOBI présentaient 25 fois la CMI la plus élevée. Chez la majorité des patients ayant des souches mises en culture présentant des valeurs de CMI supérieures à la valeur limite de sensibilité par voie parentérale, on obtient encore un bénéfice clinique.

Sensibilité

En l'absence de valeurs limites de sensibilité conventionnelles déterminées pour l'administration par nébulisation, la prudence est de rigueur lors de la définition des organismes comme étant sensibles ou insensibles à la tobramycine par nébulisation. Cependant, les études cliniques sur TOBI ont montré qu'un rapport microbiologique indiquant une résistance au médicament *in vitro* n'exclut pas nécessairement un bénéfice clinique pour le patient.

La plupart des patients ayant au départ des isolats de *P. aeruginosa* présentant des CMI < 128 µg/ml pour la tobramycine ont présenté une amélioration de leur fonction pulmonaire suite au traitement par TOBI. Les patients ayant au départ un isolat de *P. aeruginosa* présentant une CMI ≥ 128 µg/ml sont moins susceptibles de répondre au traitement. Néanmoins, lors des études contrôlées par placebo, sept patients sur 13 (54 %) ayant des isolats dont les CMI sont devenues ≥ 128 µg/ml pendant l'utilisation de TOBI ont présenté une amélioration de leur fonction pulmonaire.

Sur l'ensemble des 96 semaines qu'a duré l'étude, la CMI₅₀ de la tobramycine pour *P. aeruginosa* a augmenté de 1 à 2 µg/ml et la CMI₉₀ a augmenté de 8 à 32 µg/ml.

Sur base des données *in vitro* et/ou de l'expérience acquise lors des études cliniques, on peut s'attendre à ce que les organismes responsables d'infections pulmonaires en cas de mucoviscidose répondent au traitement par TOBI de la manière suivante :

Sensible	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Insensible	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>

Au cours des études cliniques, le traitement par TOBI a induit une augmentation faible mais évidente des Concentrations Minimales Inhibitrices de la tobramycine, l'amikacine et la

gentamicine pour les isolats de *P. aeruginosa* testés. Chaque période supplémentaire de 6 mois de traitement donnait lieu à des augmentations régulières, d'ampleur similaire à celle observée au cours de la période de 6 mois des études contrôlées. Le mécanisme de résistance aux aminoglycosides le plus souvent observé sur des échantillons de *P. aeruginosa* prélevés chez des patients atteints de mucoviscidose et infectés de manière chronique, consiste en une imperméabilité définie par un défaut général de sensibilité à tous les aminoglycosides. On a également constaté que *P. aeruginosa* isolé à partir de patients atteints de mucoviscidose présentait une résistance adaptative aux aminoglycosides, se caractérisant par une réversion de la sensibilité lorsqu'on arrête l'administration de l'antibiotique.

Autres Informations

Il n'existe aucun élément indiquant que les patients traités par TOBI pendant une période allant jusqu'à 18 mois présentent un risque accru d'infections par *B. cepacia*, *S. maltophilia* ou *A. xylosoxidans*, par rapport aux patients non traités par TOBI. Les espèces *Aspergillus* étaient plus fréquemment retrouvées dans les expectorations des patients traités par TOBI ; néanmoins, on a rarement rapporté des séquelles cliniques telles que l'Aspergillose Broncho-pulmonaire Allergique (ABPA), et leur fréquence était similaire par rapport au groupe contrôle.

Les données de sécurité et d'efficacité cliniques sont insuffisantes chez les enfants de moins de 6 ans.

Dans une étude ouverte non contrôlée, 88 patients atteints de mucoviscidose (37 patients âgés de 6 mois à 6 ans, 41 patients âgés de 6 à 18 ans et 10 patients de plus de 18 ans) présentant une infection à *P. aeruginosa* de stade précoce (non chronique) ont été traités pendant 28 jours par TOBI. Après 28 jours, les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 soit pour arrêter le traitement (n=45), soit pour poursuivre le traitement pendant 28 jours (n=43).

Le critère d'évaluation principal était le temps médian avant réapparition d'une infection à *P. aeruginosa* (toutes souches confondues) ; ce temps s'élevait à 26,1 mois pour le groupe de 28 jours et à 25,8 mois pour le groupe de 56 jours.

Il s'est avéré que 93 % et 92 % des patients, respectivement inclus dans les groupes de 28 jours et 56 jours, ne présentaient plus aucune infection à *P. aeruginosa* 1 mois après la fin du traitement.

L'utilisation de TOBI selon un schéma thérapeutique de traitement continu de plus de 28 jours n'est pas approuvée.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, 51 patients âgés de 3 mois à moins de 7 ans atteints d'une mucoviscidose confirmée et présentant une colonisation précoce à *P. aeruginosa* (défini comme : soit une première culture positive soit une première culture positive après au moins 1 an de cultures négatives) ont été traités par TOBI 300 mg/5 ml ou par un placebo, tous deux étant administrés par inhalation par nébuliseur (PARI LC Plus®) deux fois par jour pendant 28 jours. Les patients traités par un traitement anti-pseudomonas au cours de l'année précédente ont été exclus. Au total, 26 patients ont été répartis de façon aléatoire dans le groupe TOBI et 25 patients dans le groupe placebo. Le critère d'évaluation principal était basé sur la proportion de patients ne présentant plus aucune colonisation à *P. aeruginosa* évaluée par culture des expectorations ou des prélèvements de gorge au terme d'un traitement de 28 jours qui était de 84,6 % (22 des 26 patients) pour le groupe TOBI et de 24 % (6 des 25 patients) pour le groupe placebo ($p < 0,001$). La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les enfants âgés de moins de 7 ans étaient conformes aux profils d'innocuité connus de TOBI.

L'utilisation de TOBI n'est pas indiquée chez les patients âgés de moins de 6 ans (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

Efficacité clinique

Deux études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, en groupes parallèles, ayant un schéma identique et d'une durée de 24 semaines (Étude 1 et Étude 2) ont été menées chez des patients atteints de mucoviscidose au *P. aeruginosa* pour appuyer l'enregistrement original de 1999. Ces études ont inclus 520 patients qui avaient un VEMS à la référence entre 25 % et 75 % de leur valeur normale attendue. Les patients âgés de moins de 6 ans, ou qui avaient une créatinine > 2 mg/dl à la référence, ou dont les expectorations ont permis d'isoler *Burkholderia cepacia* n'ont pas été inclus dans l'étude. Lors de ces études cliniques, 258 patients ont reçu un traitement par TOBI, en externe, avec un nébuliseur portatif réutilisable PARI LC PLUS™ avec un compresseur DeVilbiss® Pulmo-Aide®.

Dans chaque étude, les patients traités par TOBI ont senti une amélioration significative de leur fonction pulmonaire et une réduction significative du nombre d'unités formant colonies (UFC) de *P. aeruginosa* dans les expectorations durant les périodes sous traitement. Le VEMS moyen₁ est resté supérieur à celui de référence durant les périodes de 28 jours d'arrêt de traitement, bien qu'il se soit inversé quelque peu la plupart du temps.

La densité bactérienne dans les expectorations est revenue à la valeur de référence durant les périodes d'arrêt de traitement. Les réductions de densité bactérienne dans les expectorations étaient moins importantes à chaque cycle successif. Les patients traités par TOBI ont été hospitalisés en moyenne pendant 5,1 jours contre 8,1 jours pour les patients sous placebo. En moyenne, les patients traités par TOBI ont connu des hospitalisations moins longues et une antibiothérapie anti-pseudomonas par voie parentérale moins longue comparés aux patients traités par placebo.

Dans la phase d'extension en ouvert des études 1 et 2, 396 patients sur les 464 ont achevé l'une ou l'autre des deux études de 24 semaines en double aveugle. Au total, 313, 264 et 120 patients ont achevé le traitement par TOBI pendant 48, 72 et 96 semaines, respectivement. Le taux de déclin de la fonction pulmonaire était significativement plus faible après l'instauration du traitement par TOBI que celui observé chez les patients recevant le placebo durant la période de traitement randomisé, en double aveugle. La pente estimée du modèle de régression du déclin de la fonction pulmonaire était de -6,52 % durant le traitement par placebo en aveugle et de -2,53 % durant le traitement par TOBI (p = 0,0001).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La tobramycine est une molécule polaire cationique qui ne traverse pas facilement les membranes épithéliales. L'exposition systémique à la tobramycine après inhalation de Tobi devrait provenir de l'absorption pulmonaire de la fraction de dose qui atteint les poumons car la tobramycine n'est pas absorbée de manière appréciable lorsqu'elle est administrée par voie orale. La biodisponibilité de Tobi peut varier en raison de différences individuelles des rendements des nébuliseurs et des pathologies respiratoires.

Concentrations dans les expectorations

Dix minutes après l'inhalation de la première dose de 300 mg de TOBI, les concentrations moyennes de tobramycine dans les expectorations étaient de 1,237 µg/g (intervalle : 35 à 7,414 µg/g). La tobramycine ne s'accumule pas dans les expectorations ; après 20 semaines de thérapie par TOBI, les concentrations moyennes de tobramycine dans les expectorations étaient de 1,154 µg/g (intervalle : 39 à 8,085 µg/g) 10 minutes après l'inhalation. On observait une variabilité importante des concentrations de tobramycine dans les expectorations. Deux heures après l'inhalation, les concentrations dans les expectorations diminuaient à environ 14 % des taux de tobramycine mesurés 10 minutes après l'inhalation.

Concentrations sériques

Une heure après l'inhalation d'une dose unique de 300 mg de TOBI par des patients atteints de mucoviscidose, les concentrations sériques moyennes de tobramycine étaient de 0,95

µg/ml (intervalle : inférieures à la limite de détection [ILD] à 3,62 µg/ml). Après 20 semaines de traitement par TOBI, les concentrations moyennes sériques de tobramycine étaient de 1,05 µg/ml (intervalle : ILD à 3,41 µg/ml) 1 heure après l'administration. À titre de comparaison, les concentrations maximales après administration intraveineuse ou intramusculaire d'une dose unique de tobramycine de 1,5 à 2 mg/kg varient généralement entre 4 et 12 µg/ml.

Distribution

Après administration de Tobi, la tobramycine reste concentrée essentiellement dans les voies respiratoires. Moins de 10 % de la tobramycine est lié aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

La tobramycine n'est pas métabolisée et est essentiellement excrétée sous forme inchangée dans les urines.

Elimination

L'élimination de la tobramycine administrée par inhalation n'a pas été étudiée.

Suite à une administration intraveineuse, la tobramycine est éliminée principalement par filtration glomérulaire du composé sous forme inchangée. Après inhalation d'une dose unique de 300 mg de Tobi par des patients atteints de mucoviscidose, la demi-vie terminale apparente de la tobramycine sérique était de 3 heures.

On s'attend à ce que la fonction rénale influence l'exposition à la tobramycine. Toutefois, aucune donnée n'est disponible à cet égard, car les patients présentant des taux de créatinine sérique supérieurs ou égaux à 2 mg/dl (176,8 µmol/l) ou des taux d'azote uréique sanguin (BUN) de 40 mg/dl n'ont pas été inclus dans les études cliniques.

Il est probable que la tobramycine non absorbée après l'administration de TOBI s'élimine principalement dans les expectorations.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et des fonctions de reproduction, ont révélé que le risque principal pour l'homme consiste en une toxicité rénale et en une ototoxicité. Lors des études de toxicité en administration répétée, les organes cibles pour la toxicité sont les reins et les fonctions vestibulaire/cochléaire. En général, cette toxicité s'observe à des taux systémiques de tobramycine plus élevés que ceux pouvant être atteints par l'inhalation de la dose clinique recommandée.

Les études de carcinogénicité avec la tobramycine inhalée ne montrent pas d'augmentation de l'incidence de quelconque type de tumeur. Une batterie de tests de génotoxicité n'a montré aucun potentiel génotoxique pour la tobramycine.

Aucune étude de toxicologie sur les fonctions de reproduction n'a été réalisée avec la tobramycine administrée par inhalation, mais l'administration sous-cutanée de doses de 100 mg/kg/jour de tobramycine chez le rat et de la dose maximale tolérée de 20 mg/kg/jour chez le lapin pendant l'organogenèse, n'était pas tératogène. La tératogénicité n'a pu être évaluée à des doses parentérales plus élevées (supérieures ou égales à 40 mg/kg/jour) chez le lapin, car ces doses induisaient une toxicité maternelle et des avortements. L'ototoxicité de la tobramycine n'a pas été évaluée chez la progéniture dans le cadre d'études non cliniques de toxicité sur la reproduction. Sur base des données disponibles chez l'animal, il est impossible d'exclure un risque de toxicité (par ex. une ototoxicité) à des niveaux d'exposition prénatale.

L'administration sous-cutanée d'une dose allant jusqu'à 100 mg/kg de tobramycine n'a pas eu d'effet sur l'accouplement ni causé d'altération de la fertilité chez les rats, mâles ou femelles.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables

Acide sulfurique et hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, TOBI ne doit pas être dilué ni mélangé avec un autre médicament dans le nébuliseur.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Pour usage unique. Il faut utiliser le contenu de toute l'ampoule immédiatement après l'ouverture (voir rubrique 6.6).

Jeter tout contenu inutilisé.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver eu réfrigérateur entre 2°C et 8°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Après l'enlèvement du réfrigérateur ou si la réfrigération s'avère impossible, les poches de TOBI (intactes ou ouvertes) peuvent se conserver à une température ne dépassant pas 25°C pendant maximum 28 jours.

La solution de TOBI est normalement jaune pâle, mais on peut observer des variations de couleur sans que cela n'indique une perte d'activité, si le produit a été conservé selon les recommandations.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

TOBI est fourni dans des ampoules de 5 ml à usage unique en polyéthylène de faible densité. Une boîte contient un total de 56, 112 ou 168 ampoules emballées dans 4, 8 ou 12 poches en film métallisé scellées. Chaque poche en film métallisé contient 14 ampoules emballées dans un plateau en plastique.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

6.6 Précautions particulières d'élimination

TOBI est une préparation aqueuse, stérile, apyrogène et destinée à un usage unique. Vu qu'elle est sans conservateur, il faut utiliser immédiatement le contenu de toute l'ampoule après l'ouverture, et il faut jeter toute solution inutilisée. Les ampoules ouvertes ne doivent jamais être conservées dans le but d'être réutilisées.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Viatri Healthcare

Terhulpesteenweg 6A

B-1560 Hoeilaart

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE:

BE219676

LU:

2000110032

- 0287549 : 4*14 AMP.U.D. 5 ml

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

A. Date de première autorisation : 04 Décembre 2000

B. Date de dernier renouvellement: 17 Septembre 2010

10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

04/2025

Date d'approbation: 05/2025