

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TOBI Podhaler 28 mg poudre pour inhalation en gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 28 mg de tobramycine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation en gélule.

Gélules incolores transparentes contenant une poudre blanche à pratiquement blanche, avec « MYL TPH » imprimé en bleu sur une partie de la gélule et le logo de Mylan imprimé en bleu sur l'autre partie de la gélule.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

TOBI Podhaler est indiqué pour le traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus, atteints de mucoviscidose.

Voir rubriques 4.4 et 5.1 pour les données concernant les différents groupes d'âge.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie de TOBI Podhaler est identique pour tous les patients dans la tranche d'âge approuvée, quel que soit leur âge ou leur poids. La posologie recommandée est de 112 mg de tobramycine (4 gélules de 28 mg), administrées deux fois par jour pendant 28 jours. TOBI Podhaler est pris en cycles alternés de 28 jours de traitement suivis de 28 jours sans traitement. Les deux doses (de 4 gélules chacune) doivent être inhalées à un intervalle le plus proche possible de 12 heures et cet intervalle ne doit pas être inférieur à 6 heures.

Doses oubliées

Si le patient oublie de prendre une dose et qu'il doit prendre la dose suivante dans 6 heures ou plus, il doit la prendre dès que possible. Sinon, le patient doit attendre la prochaine dose et ne pas inhaler plus de gélules pour compenser la dose qu'il a oublié de prendre.

Durée de traitement

Le traitement par TOBI Podhaler doit être poursuivi de manière cyclique aussi longtemps que le médecin considère qu'il existe un bénéfice clinique du traitement par TOBI Podhaler pour le patient. En cas de détérioration clinique évidente de la fonction pulmonaire, un traitement anti-pseudomonal supplémentaire ou alternatif devra être envisagé. Voir également les informations sur le bénéfice clinique et la tolérance aux rubriques 4.4, 4.8 et 5.1.

Populations particulières

Patients âgés (≥ 65 ans)

Les données disponibles dans cette population sont insuffisantes pour recommander ou non une adaptation posologique.

Insuffisance rénale

La tobramycine est principalement éliminée dans les urines sous forme inchangée et la fonction rénale devrait modifier l'exposition à la tobramycine. Les patients avec un taux de créatininémie de 2 mg/dl ou plus et un taux d'urée sanguine de 40 mg/dl ou plus n'ont pas été inclus dans les études cliniques et aucune donnée n'est disponible dans cette population pour recommander ou non une adaptation posologique de TOBI Podhaler. TOBI Podhaler devra être prescrit avec prudence chez les patients présentant des troubles connus ou suspectés de la fonction rénale.

Voir également l'information sur la néphrotoxicité à la rubrique 4.4.

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été conduite chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La tobramycine n'étant pas métabolisée, l'insuffisance hépatique ne devrait pas avoir d'effet sur l'exposition à la tobramycine.

Patients ayant eu une transplantation d'organe

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de TOBI Podhaler chez des patients ayant eu une transplantation d'organe. Il ne peut être recommandé ou non une adaptation posologique pour les patients ayant eu une transplantation d'organe.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de TOBI Podhaler chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Utilisation par inhalation.

TOBI Podhaler est administré par inhalation à l'aide de l'inhalateur Podhaler (voir rubrique 6.6 pour les instructions d'utilisation détaillées). Il ne doit être administré par aucune autre voie et au moyen d'aucun autre inhalateur.

Il convient d'aider les enfants qui débutent un traitement par TOBI Podhaler, notamment les enfants âgés de 10 ans ou de moins de 10 ans, et de continuer de les surveiller jusqu'à ce qu'ils soient capables d'utiliser seuls et correctement l'inhalateur Podhaler.

Les gélules de TOBI Podhaler ne doivent pas être avalées. Chaque gélule de TOBI Podhaler doit être inhalée avec deux manœuvres d'inspiration suivie d'apnée et doit être contrôlée afin de s'assurer qu'elle est vide.

Lorsque les patients reçoivent plusieurs médicaments inhalés différents et une kinésithérapie pulmonaire, il est recommandé que TOBI Podhaler soit administré en dernier lieu.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active et à tout aminoside, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ototoxicité

Une ototoxicité, se manifestant à la fois sous forme d'une toxicité auditive (perte auditive) et vestibulaire, a été rapportée lors de l'administration d'aminosides par voie parentérale. La toxicité vestibulaire peut se manifester par des vertiges, une ataxie ou des étourdissements. Les acouphènes pouvant être un prodrome d'ototoxicité, l'apparition de ce symptôme doit faire l'objet d'une attention particulière.

Une perte auditive et des acouphènes ont été rapportés par des patients dans les études cliniques menées avec TOBI Podhaler (voir rubrique 4.8). TOBI Podhaler doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant des troubles auditifs ou vestibulaires connus ou suspectés.

Chez les patients avec signe de troubles auditifs, ou chez les patients présentant un risque de prédisposition, il peut être nécessaire d'envisager un examen de l'audition avant d'initier le traitement par TOBI Podhaler.

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 se plaint d'acouphènes ou de perte auditive pendant le traitement par TOBI Podhaler, le médecin devra envisager un examen de l'audition.

Voir également « Surveillance des concentrations sériques de tobramycine » ci-après.

Néphrotoxicité

Une néphrotoxicité a été rapportée avec l'utilisation d'aminosides par voie parentérale. Aucune néphrotoxicité n'a été observée au cours des études cliniques menées avec TOBI Podhaler. TOBI Podhaler doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant des troubles connus ou suspectés de la fonction rénale. La fonction rénale initiale doit être évaluée. Les taux d'urée et de créatinine doivent ensuite être de nouveau mesurés après 6 cycles complets de traitement par TOBI Podhaler.

Voir également la rubrique 4.2 et « Surveillance des concentrations sériques de tobramycine » ci-après.

Surveillance des concentrations sériques de tobramycine

Les concentrations sériques de tobramycine doivent être surveillées chez les patients présentant des troubles auditifs ou rénaux connus ou suspectés. En cas de survenue d'oto- ou de néphrotoxicité chez un patient traité par TOBI Podhaler, le traitement par la tobramycine doit être interrompu jusqu'à ce que la concentration sérique soit inférieure à 2 µg/ml.

Des concentrations sériques supérieures à 12 µg/ml sont associées à une toxicité de la tobramycine et le traitement doit être interrompu si les concentrations dépassent ce seuil.

La concentration sérique de la tobramycine doit être uniquement surveillée à l'aide de méthodes validées. Le prélèvement de sang par piqûre au doigt est déconseillé en raison du risque de contamination de l'échantillon.

Bronchospasme

Un bronchospasme peut survenir avec l'inhalation de médicaments et des cas ont été rapportés avec TOBI Podhaler lors des études cliniques. Tout bronchospasme doit faire l'objet d'un traitement médical approprié.

La première dose de TOBI Podhaler doit être administrée sous surveillance, après utilisation d'un bronchodilatateur si cela fait partie du traitement habituel du patient. Le volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) doit être mesuré avant et après l'inhalation de TOBI Podhaler.

En cas d'apparition de signes d'un bronchospasme induit par le traitement, le médecin doit évaluer soigneusement si les bénéfices associés à la poursuite de l'utilisation de TOBI Podhaler sont supérieurs aux risques pour le patient. Si une réaction allergique est suspectée, le traitement par TOBI Podhaler doit être interrompu.

Toux

Des cas de toux ont été rapportés lors de l'utilisation de TOBI Podhaler dans les études cliniques. Sur la base des données d'essai clinique, la poudre pour inhalation TOBI Podhaler a été associée à un taux de toux plus élevé que la solution de tobramycine pour inhalation par nébuliseur (TOBI). La toux était indépendante du bronchospasme. Les enfants de moins de 13 ans sont plus susceptibles de présenter une toux lorsqu'ils sont traités par TOBI Podhaler que les sujets plus âgés.

En cas de persistance de la toux induite par le traitement par TOBI Podhaler, le médecin doit envisager la possibilité d'utiliser une solution de tobramycine pour inhalation par nébuliseur autorisée comme traitement alternatif. Si la toux reste inchangée, d'autres antibiotiques doivent être envisagés.

Hémoptysie

L'hémoptysie est une complication de la mucoviscidose et elle est plus fréquente chez les adultes. Les patients présentant une hémoptysie (> 60 ml) ayant été exclus des études cliniques, aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de TOBI Podhaler chez ces patients. Ceci devra être pris en compte avant de prescrire TOBI Podhaler, étant donné que la poudre pour inhalation TOBI Podhaler a été associée à un taux de toux plus élevé (voir ci-dessus). L'utilisation de TOBI Podhaler chez les patients présentant une hémoptysie cliniquement significative ne doit être envisagée ou poursuivie que si les bénéfices du traitement sont considérés comme supérieurs aux risques de déclencher une nouvelle hémorragie.

Autres précautions

Les patients recevant un traitement parentéral concomitant par aminosides (ou tout autre médicament modifiant l'excrétion rénale tel que les diurétiques) doivent faire l'objet d'une surveillance clinique appropriée en tenant compte du risque de toxicité cumulée. Cela inclut la surveillance des concentrations sériques de tobramycine. Chez les patients avec un risque de prédisposition en raison d'un traitement systémique préalable et prolongé par aminosides, il peut être nécessaire d'envisager un examen de la fonction rénale et de l'audition avant d'initier le traitement par TOBI Podhaler.

Voir également « Surveillance des concentrations sériques de tobramycine » ci-dessus.

TOBI Podhaler doit être prescrit avec précaution chez les patients présentant des troubles neuromusculaires connus ou suspectés tels qu'une myasthénie ou une maladie de Parkinson. Les aminosides peuvent aggraver la faiblesse musculaire en raison de leur effet curarisant potentiel sur la fonction neuromusculaire.

Le développement de *P. aeruginosa* résistantes aux antibiotiques et d'une surinfection avec d'autres pathogènes représentent des risques potentiels associés à l'antibiothérapie. Au cours des essais

cliniques, à partir de souches de *P. aeruginosa* testées, il a été montré une augmentation de la concentration minimale inhibitrice (CMI) des aminosides pour certains patients traités par TOBI Podhaler. Les augmentations de la CMI observées ont été en grande partie réversibles au cours des périodes sans traitement.

Il existe un risque théorique que les patients traités par TOBI Podhaler développent à long terme des souches de *P. aeruginosa* résistantes à la tobramycine par voie intraveineuse (voir rubrique 5.1). Le développement d'une résistance au cours du traitement par la tobramycine inhalée peut limiter les options thérapeutiques lors d'exacerbations aiguës ; ceci doit être surveillé.

Données concernant les différents groupes d'âge

Dans une étude de 6 mois (3 cycles de traitement) de TOBI Podhaler *versus* la solution de tobramycine pour inhalation par nébuliseur, ayant inclus une majorité de patients adultes présentant une infection pulmonaire chronique due à *P. aeruginosa*, déjà traités par la tobramycine, la diminution de la densité de *P. aeruginosa* dans les expectorations a été similaire dans les différents groupes d'âge des deux bras de l'étude ; toutefois l'augmentation du VEMS par rapport à la valeur initiale a été plus importante chez les plus jeunes (6 - < 20 ans) que chez les adultes (20 ans et plus) dans les deux bras de l'étude. (voir également en rubrique 5.1 le profil de réponse de TOBI Podhaler comparé à celui de la solution de tobramycine pour inhalation par nébuliseur). Les patients adultes ont eu tendance à arrêter le traitement par TOBI Podhaler plus souvent pour des raisons de tolérance que ceux traités par la solution pour inhalation par nébuliseur. (voir également la rubrique 4.8).

En cas de détérioration clinique évidente de la fonction pulmonaire, un traitement anti-pseudomonal supplémentaire ou alternatif devra être envisagé.

Les bénéfices observés sur la fonction pulmonaire et la suppression de *P. aeruginosa* doivent être évalués en fonction de la tolérance de TOBI Podhaler par le patient.

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les patients ayant un volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) inférieur à 25 % ou supérieur à 80 % de la valeur théorique, ou les patients infectés par *Burkholderia cepacia*.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec TOBI Podhaler. Au vu du profil d'interactions de la tobramycine après administration intraveineuse et par aérosol, l'administration concomitante et/ou séquentielle de TOBI Podhaler avec d'autres médicaments pouvant entraîner des effets néphrotoxiques ou ototoxiques n'est pas recommandée.

L'utilisation concomitante de TOBI Podhaler avec des diurétiques (tels que l'acide éthacrynique, le furosémide, l'urée ou le mannitol par voie intraveineuse) n'est pas recommandée. Ces molécules sont susceptibles d'accroître la toxicité des aminosides par modification des concentrations sériques et tissulaires d'antibiotiques.

Voir également l'information sur l'utilisation antérieure ou concomitante d'aminosides systémiques et de diurétiques à la rubrique 4.4.

Des cas d'augmentation du potentiel toxique des aminosides administrés par voie parentérale ont été rapportés avec les médicaments suivants :

- amphotéricine B, céfalotine, ciclosporine, tacrolimus, polymyxines (risque d'augmentation de la néphrotoxicité) ;
- dérivés du platine (risque d'augmentation de la néphrotoxicité et de l'ototoxicité) ;
- anticholinestérasés, toxine botulinique (effets neuromusculaires).

Dans les études cliniques, les patients recevant TOBI Podhaler ont continué à prendre de la dornase alfa, des bronchodilatateurs, des corticoïdes inhalés et des macrolides et aucune interaction avec ces médicaments n'a été identifiée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données suffisantes concernant l'utilisation de la tobramycine par inhalation chez la femme enceinte. Les études conduites chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la tobramycine (voir rubrique 5.3). Cependant, les aminosides peuvent être néfastes pour le fœtus (par ex. surdité congénitale) lorsque des concentrations systémiques élevées sont atteintes chez la femme enceinte. L'exposition systémique après inhalation de TOBI Podhaler est très faible, toutefois TOBI Podhaler ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue, c'est-à-dire lorsque les bénéfices pour la mère sont supérieurs aux risques pour le fœtus. Les patientes qui utilisent TOBI Podhaler pendant la grossesse, ou qui débutent une grossesse en cours de traitement par TOBI Podhaler, doivent être informées des risques encourus par le fœtus.

Allaitement

La tobramycine administrée par voie systémique est excrétée dans le lait maternel. La quantité de tobramycine excrétée dans le lait maternel humain après administration par inhalation n'est pas connue, toutefois il est estimé qu'elle est très faible compte tenu de la faible exposition systémique. En raison du potentiel d'ototoxicité et de néphrotoxicité chez le nouveau-né et le nourrisson, il convient soit d'arrêter l'allaitement soit d'interrompre le traitement par TOBI Podhaler, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

Fertilité

Aucun effet sur la fertilité des mâles ou des femelles n'a été observé dans les études chez l'animal après administration sous-cutanée (voir rubrique 5.3).

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

TOBI Podhaler n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans l'étude clinique principale de sécurité contrôlée, avec TOBI Podhaler versus la solution de tobramycine pour inhalation par nébuliseur chez des patients atteints de mucoviscidose présentant une infection à *P. aeruginosa* ont été une toux, une toux productive, une fièvre, une dyspnée, des douleurs oropharyngées, une dysphonie et une hémoptysie.

Dans l'étude avec TOBI Podhaler contrôlée versus placebo, les effets indésirables dont la fréquence rapportée a été plus élevée avec TOBI Podhaler qu'avec le placebo ont été des douleurs laryngopharyngées, une dysgueusie et une dysphonie.

Les effets indésirables rapportés avec TOBI Podhaler ont été, dans leur grande majorité, d'intensité légère ou modérée et leur intensité n'a apparemment pas été différente entre les cycles ou entre l'ensemble de l'étude et les périodes avec traitement.

Tableau de synthèse des effets indésirables

Les effets indésirables mentionnés dans le Tableau 1 sont listés par classe de systèmes d'organes selon MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Par ailleurs, la catégorie de fréquence

correspondante pour chaque effet indésirable s'appuie sur la convention suivante : 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 ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les fréquences mentionnées dans le Tableau 1 sont basées sur les taux de notification de l'étude contrôlée versus comparateur actif.

Tableau 1 Effets indésirables

Effets indésirables	Catégorie de fréquence
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Perte auditive	Fréquent
Acouphènes	Fréquent
Affections vasculaires	
Hémoptysie	Très fréquent
Epistaxis	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Dyspnée	Très fréquent
Dysphonie	Très fréquent
Toux productive	Très fréquent
Toux	Très fréquent
Respiration sifflante	Fréquent
Râles	Fréquent
Gêne thoracique	Fréquent
Congestion nasale	Fréquent
Bronchospasme	Fréquent
Aphonie	Fréquent
Expectorations teintées	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	
Douleurs oropharyngées	Très fréquent
Vomissements	Fréquent
Diarrhées	Fréquent
Irritation pharyngée	Fréquent
Nausée	Fréquent
Dysgueusie	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Eruption cutanée	Fréquent
Affections musculo-squelettiques, osseux et systémiques	
Douleur thoracique musculo-squelettique	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fièvre	Très fréquent
Malaise	Fréquence indéterminée

Description de certains effets indésirables

La toux a été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté dans les deux études cliniques. Aucune association n'a toutefois été observée, dans l'une ou l'autre des études cliniques, entre l'incidence du bronchospasme et la toux.

Dans l'étude contrôlée versus comparateur actif, un examen de l'audition a été réalisé dans certains centres, représentant environ le quart de la population étudiée. Quatre patients du groupe traité par TOBI Podhaler ont présenté une diminution significative de l'audition, qui a été transitoire chez trois patients et persistante dans un cas.

Dans l'étude en ouvert, contrôlée versus comparateur actif, les patients âgés de 20 ans et plus ont eu tendance à arrêter le traitement par TOBI Podhaler plus souvent que ceux traités par la solution pour inhalation par nébuliseur ; les arrêts du traitement en raison d'événements indésirables ont représenté environ la moitié des arrêts du traitement avec chaque forme pharmaceutique. Chez les enfants âgés de moins de 13 ans, les arrêts du traitement ont été plus fréquents dans le groupe traité par la solution pour inhalation par nébuliseur TOBI alors que chez les patients âgés de 13 à 19 ans, les taux d'arrêt du traitement ont été similaires avec les deux formes pharmaceutiques.

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 le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun effet indésirable spécifiquement associé à un surdosage de TOBI Podhaler n'a été identifié. La dose quotidienne maximale tolérée de TOBI Podhaler n'a pas été établie. Le dosage des concentrations sériques de tobramycine peut être utile pour surveiller un éventuel surdosage. En cas de manifestations de toxicité aiguë, il est recommandé d'interrompre immédiatement le traitement par TOBI Podhaler et d'évaluer la fonction rénale. En cas d'ingestion accidentelle par voie orale de gélules de TOBI Podhaler, les risques de toxicité sont peu probables, la tobramycine n'étant que faiblement absorbée au niveau d'un tractus gastro-intestinal non pathologique. L'hémodialyse peut être utile pour éliminer la tobramycine de l'organisme.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, Aminosides antibiotiques, Code ATC : J01GB01

Mécanisme d'action

La tobramycine est un antibiotique de la famille des aminosides produit à partir du *Streptomyces tenebrarius*. Elle agit principalement en bloquant la synthèse des protéines, altérant ainsi la perméabilité de la membrane cellulaire, entraînant la rupture progressive de l'enveloppe cellulaire puis éventuellement la mort de la cellule. Elle possède une action bactéricide à des concentrations égales ou légèrement supérieures aux concentrations inhibitrices.

Concentrations critiques

Les concentrations critiques de sensibilité établies pour l'administration parentérale de la tobramycine ne sont pas adaptées à l'administration du médicament en aérosol.

Les expectorations des patients atteints de mucoviscidose présentent une action inhibitrice sur l'activité biologique locale des aminosides inhalés. De ce fait, les concentrations de tobramycine après inhalation dans les expectorations doivent être au moins environ 10 fois supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour supprimer *P. aeruginosa*. Dans l'étude contrôlée versus comparateur actif, au moins 89 % des patients avaient une CMI vis-à-vis des souches de *P. aeruginosa* inférieure d'au moins 15 fois à la concentration moyenne post-dose dans les expectorations, aussi bien au début du traitement qu'à la fin du troisième cycle de traitement actif.

Sensibilité

En l'absence de concentrations critiques de sensibilité conventionnelles pour l'administration par voie inhalée, les organismes sensibles ou non sensibles à la tobramycine inhalée devront être définis avec prudence.

La signification clinique des variations de la CMI de la tobramycine vis-à-vis de *P. aeruginosa* n'a pas été clairement établie dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose. Les études cliniques avec la solution de tobramycine inhalée (TOBI) ont montré une légère augmentation des Concentrations Minimales Inhibitrices de la tobramycine, de l'amikacine et de la gentamicine vis-à-vis des souches de *P. aeruginosa* étudiées. Dans les études de suivi en ouvert, chaque augmentation de 6 mois de la durée du traitement s'est traduite par une augmentation progressive de même ampleur que celle observée au cours des 6 mois des études contrôlées versus placebo.

La résistance à la tobramycine fait intervenir différents mécanismes. Les principaux mécanismes de résistance sont l'efflux du médicament et l'inactivation de celui-ci par des enzymes modificatrices. Les caractéristiques uniques des infections chroniques à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose, telles que les conditions anaérobies et la fréquence élevée de mutations génétiques, pourraient aussi être des facteurs importants de réduction de la sensibilité de *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose.

Au vu des données *in vitro* et/ou de l'expérience des essais cliniques, la réponse prévisible des micro-organismes associés aux infections pulmonaires accompagnant la mucoviscidose au traitement par TOBI Podhaler est la suivante :

Espèces sensibles	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Espèces résistantes	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>

Expérience clinique

Le programme de développement clinique de phase III de TOBI Podhaler est composé de deux études avec 612 patients traités présentant un diagnostic clinique de mucoviscidose, confirmé par un test de la sueur quantitatif par ionophorèse de la pilocarpine ou la présence d'une maladie bien caractérisée responsable de mutations dans chaque gène CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*), ou une différence anormale de potentiel transépithélial nasal caractéristique de la mucoviscidose.

Dans l'étude contrôlée versus placebo, les patients étaient âgés de 6 - ≤ 22 ans et avaient un VEMS à la sélection compris entre 25 % et 84 % de la valeur normale théorique pour leur âge, sexe et taille d'après les critères de Knudson. Dans les études contrôlées versus comparateur actif, tous les patients étaient âgés de plus de 6 ans (extrêmes : 6-66 ans) et avaient un VEMS lors de la sélection compris entre 24 % et 76 % de la valeur théorique. De plus, tous les patients présentaient une infection due à *P. aeruginosa*, mise en évidence par une culture positive des expectorations ou des prélèvements pharyngés (ou un lavage broncho-alvéolaire) au cours des 6 mois précédant la sélection, et également par une culture des expectorations obtenues lors de la visite de sélection.

Dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, TOBI Podhaler 112 mg (4 gélules de 28 mg) a été administré deux fois par jour, à raison de 3 cycles de 28 jours avec traitement et 28 jours sans traitement (soit une période de traitement totale de 24 semaines). Les patients randomisés dans le groupe placebo ont reçu le placebo pendant le premier cycle de traitement et TOBI Podhaler lors des deux cycles suivants. Les patients de cette étude n'avaient pas reçu de tobramycine inhalée depuis au moins 4 mois avant le début de l'étude.

TOBI Podhaler a amélioré la fonction pulmonaire de manière significative par rapport au placebo, comme le montre l'augmentation relative du VEMS d'environ 13 % en pourcentage de la valeur théorique après 28 jours de traitement. Les améliorations de la fonction pulmonaire obtenues au cours du premier cycle de traitement se sont maintenues au cours des deux cycles ultérieurs de traitement par TOBI Podhaler.

Lorsque les patients du groupe placebo sont passés du placebo à TOBI Podhaler au début du deuxième cycle de traitement, ils ont présenté une amélioration similaire du VEMS en pourcentage de la valeur théorique par rapport à la valeur initiale. Le traitement par TOBI Podhaler pendant 28 jours a entraîné une réduction statistiquement significative de la densité de *P. aeruginosa* dans les expectorations (différence moyenne avec le placebo d'environ 2,70 log₁₀ unités formant colonie/UFC).

Dans une seconde étude multicentrique en ouvert, les patients ont reçu un traitement soit par TOBI Podhaler (112 mg) soit par la tobramycine 300 mg/5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur (TOBI), administré deux fois par jour à raison de 3 cycles. Les patients étaient majoritairement des adultes présentant une infection pulmonaire chronique due à *P. aeruginosa* déjà traités par la tobramycine.

Le traitement par TOBI Podhaler comme le traitement par la tobramycine 300 mg/5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur (TOBI) s'est traduit par des augmentations relatives du VEMS en pourcentage de la valeur théorique de respectivement 5,8 % et 4,7 % par rapport à la valeur initiale à J28 du troisième cycle de traitement. L'amélioration du VEMS en pourcentage de la valeur théorique a été numériquement plus importante dans le groupe de traitement par TOBI Podhaler et a été statistiquement non inférieure à celle obtenue avec TOBI, solution pour inhalation par nébuliseur. L'ampleur des améliorations de la fonction pulmonaire a été plus faible dans cette étude, mais ceci s'explique par l'exposition antérieure de cette population de patients à un traitement par la tobramycine inhalée. Plus de la moitié des patients des deux groupes de traitement par TOBI Podhaler et par TOBI, solution pour inhalation par nébuliseur a reçu de nouveaux (supplémentaires) antibiotiques à visée anti-pseudomonale (respectivement 64,9 % et 54,5 %, la différence s'expliquant principalement par l'utilisation de ciprofloxacine orale). Le pourcentage de patients nécessitant une hospitalisation pour des événements respiratoires a été de 24,4 % avec TOBI Podhaler et de 22,0 % avec TOBI, solution pour inhalation par nébuliseur.

Une différence de réponse du VEMS en fonction de l'âge a été notée. Chez les patients âgés de moins de 20 ans, l'augmentation du VEMS en pourcentage de la valeur théorique par rapport à la valeur initiale a été plus importante : 11,3 % avec TOBI Podhaler et 6,9 % avec la solution pour inhalation par nébuliseur après 3 cycles. Une réponse numériquement plus faible a été observée chez les patients âgés de 20 ans et plus : la variation du VEMS observée par rapport à la valeur initiale chez les patients âgés de 20 ans et plus a été plus faible (0,3 % avec TOBI Podhaler et 0,9 % avec TOBI, solution pour inhalation par nébuliseur).

De plus, une amélioration de 6 % du VEMS en pourcentage de la valeur théorique a été obtenue chez environ 30 % *versus* 36 % des patients adultes dans les groupes respectifs TOBI Podhaler et TOBI, solution pour inhalation par nébuliseur.

Le traitement par TOBI Podhaler pendant 28 jours a entraîné une réduction statistiquement significative de la densité de *P. aeruginosa* dans les expectorations (-1,61 log₁₀ UFC), de même que le traitement par la solution pour inhalation par nébuliseur (-0,77 log₁₀ UFC). La diminution de la densité de *P. aeruginosa* dans les expectorations était similaire dans les différents groupes d'âge des deux groupes. Dans les deux études, il y a eu une tendance à la récupération de la densité de *P. aeruginosa* après la période sans traitement de 28 jours, qui s'est inversée après une nouvelle période de 28 jours avec traitement.

Dans l'étude contrôlée versus comparateur actif, l'administration d'une dose de TOBI Podhaler a été plus rapide, avec une différence moyenne d'environ 14 minutes (6 minutes *versus* 20 minutes avec la solution pour inhalation par nébuliseur). La commodité rapportée par les patients et la satisfaction globale vis-à-vis du traitement (d'après un questionnaire d'évaluation rempli par les patients) ont été

systématiquement plus élevées avec TOBI Podhaler comparées à la tobramycine en solution pour inhalation par nébuliseur, au cours de chaque cycle.

Pour les résultats de tolérance, voir rubrique 4.8.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec TOBI Podhaler dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des infections/colonisations pulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'exposition systémique à la tobramycine après inhalation de TOBI Podhaler devrait provenir principalement de la portion inhalée du médicament puisque la tobramycine n'est pas absorbée de manière appréciable lorsqu'elle est administrée par voie orale.

Concentrations sériques

Après l'inhalation d'une dose unique de 112 mg (4 gélules de 28 mg) de TOBI Podhaler par des patients atteints de mucoviscidose, la concentration sérique maximale (C_{max}) de tobramycine a été de $1,02 \pm 0,53$ µg/ml (moyenne \pm déviation standard) et le temps médian pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) a été d'une heure. A titre de comparaison, après l'inhalation d'une dose unique de tobramycine 300 mg/5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur (TOBI), la C_{max} a été de $1,04 \pm 0,58$ µg/ml et le T_{max} médian d'une heure. L'exposition systémique (ASC) a également été similaire pour la dose de 112 mg de TOBI Podhaler et la dose de 300 mg de tobramycine, solution pour inhalation par nébuliseur. A la fin d'un cycle de traitement de 4 semaines de TOBI Podhaler (112 mg deux fois par jour), la concentration sérique maximale de tobramycine 1 heure après l'administration a été de $1,99 \pm 0,59$ µg/ml.

Concentrations dans les expectorations

Après l'inhalation d'une dose unique de 112 mg (4 gélules de 28 mg) de TOBI Podhaler par des patients atteints de mucoviscidose, la C_{max} de la tobramycine dans les expectorations a été de $1\ 047 \pm 1\ 080$ µg/g (moyenne \pm déviation standard). A titre de comparaison, après l'inhalation d'une dose unique de 300 mg de tobramycine, solution pour inhalation par nébuliseur (TOBI), la C_{max} dans les expectorations a été de $737,3 \pm 1\ 028,4$ µg/g. La variabilité des paramètres pharmacocinétiques a été plus importante dans les expectorations que dans le sérum.

Distribution

Une analyse pharmacocinétique de population pour TOBI Podhaler chez des patients atteints de mucoviscidose a estimé que le volume de distribution apparent de la tobramycine dans le compartiment central était de 84,1 litres pour un patient type atteint de mucoviscidose. Si le volume variait avec l'indice de masse corporelle (IMC) et la fonction pulmonaire (évaluée par le VEMS en % de la valeur théorique), les simulations basées sur des modèles ont montré que les concentrations maximale (C_{max}) et résiduelle (C_{min}) n'étaient pas influencées de manière importante par les variations de l'IMC ou de la fonction pulmonaire.

Biotransformation

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

Élimination

La tobramycine est éliminée de la circulation systémique principalement par filtration glomérulaire de la molécule inchangée. La demi-vie d'élimination apparente de la tobramycine systémique après l'inhalation d'une dose unique de 112 mg de TOBI Podhaler a été d'environ 3 heures chez les patients atteints de mucoviscidose et a été cohérente avec la demi-vie d'élimination de la tobramycine après l'inhalation de tobramycine 300 mg/5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur (TOBI).

Une analyse pharmacocinétique de population pour TOBI Podhaler chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 66 ans a estimé que la clairance sérique apparente de la tobramycine était de 14 litres/h. Cette analyse n'a pas montré de différence pharmacocinétique liée au sexe ou à l'âge.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité ou des fonctions de reproduction, ont révélé que les principaux risques pour l'homme sont une toxicité rénale et une ototoxicité. En général, cette toxicité apparaît pour des taux systémiques de tobramycine plus élevés que ceux pouvant être atteints par inhalation à la dose clinique recommandée.

Les études de carcinogénicité avec la tobramycine inhalée n'ont mis en évidence aucune augmentation de l'incidence d'aucun type de tumeur. La tobramycine n'a pas montré de potentiel génotoxique dans une batterie de tests de génotoxicité.

Aucun essai de toxicologie sur la reproduction n'a été effectué avec la tobramycine en inhalation. Toutefois, l'administration sous-cutanée de tobramycine pendant l'organogenèse ne s'est révélée ni tératogène ni embryotoxique. L'administration de doses fortement materno-toxiques à des lapines (ex. : néphrotoxicité) a provoqué des avortements spontanés et des décès. Sur la base des données disponibles chez l'animal, un risque de toxicité (ex. : ototoxicité) ne peut être exclu lors de l'exposition prénatale au médicament.

L'administration sous-cutanée de tobramycine n'a pas affecté le comportement d'accouplement ou altéré la fécondité chez des rats mâles ou femelles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)

Chlorure de calcium

Acide sulfurique (pour ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

Jeter l'inhalateur Podhaler et son étui 1 semaine après la première utilisation.

6.4 Précautions particulières de conservation

Les gélules de TOBI Podhaler doivent toujours être conservées dans la plaquette thermoformée à l'abri de l'humidité et être retirées uniquement immédiatement avant l'utilisation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules sont conditionnées sous plaquettes thermoformées en PVC/PA/Alu/PVC-PET/Alu.

L'inhalateur Podhaler et son étui de rangement sont en plastique (polypropylène).

TOBI Podhaler est présenté en conditionnements mensuels contenant 4 boîtes hebdomadaires et un inhalateur Podhaler de rechange dans son étui de rangement. Chaque boîte hebdomadaire contient 56 gélules de 28 mg (7 plaquettes thermoformées avec 8 gélules par plaquette) et un inhalateur Podhaler dans son étui de rangement.

Présentations

56 gélules et 1 inhalateur

224 (4 x 56) gélules et 5 inhalateurs (conditionnement mensuel multiple)

448 (8 x 56) gélules et 10 inhalateurs (2 conditionnements mensuels multiples enveloppés dans un film métallisé)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Seules les gélules de TOBI Podhaler doivent être utilisées dans l'inhalateur Podhaler. Aucun autre inhalateur ne peut être utilisé.

Les gélules de TOBI Podhaler doivent toujours être conservées dans la plaquette thermoformée (plaquette de gélules), et doivent être retirées de celle-ci uniquement immédiatement avant l'utilisation. Chaque inhalateur Podhaler et son étui sont utilisés pendant 7 jours, puis éliminés et remplacés. Conserver l'inhalateur Podhaler dans son étui fermé hermétiquement en dehors des périodes d'utilisation.

Les instructions d'utilisation fondamentales sont présentées ci-dessous, des instructions plus détaillées sont disponibles dans la notice.

1. Lavez-vous les mains et séchez-les bien.
2. Juste avant l'utilisation, retirez l'inhalateur Podhaler de son étui. Inspectez brièvement l'inhalateur afin de vous assurer qu'il n'est ni endommagé ni sale.
3. En maintenant le corps de l'inhalateur, dévissez et retirez l'embout buccal du corps de l'inhalateur. Posez l'embout buccal de côté sur une surface propre et sèche.
4. Séparez la dose du matin et la dose du soir de la plaquette de gélules.
5. Détachez le film métallisé de la plaquette de gélules pour faire apparaître une gélule de TOBI Podhaler et retirez-la de la plaquette.
6. Insérez immédiatement la gélule dans la chambre d'inhalation. Remplacez l'embout buccal et vissez-le fermement jusqu'au bout. Ne serrez pas trop fort.
7. Pour perforer la gélule, tenez l'inhalateur avec l'embout buccal dirigé vers le bas, appuyez fermement sur le bouton avec votre pouce aussi loin que possible, puis relâchez le bouton.
8. Expirez complètement en dehors de l'inhalateur.
9. Placez l'embout buccal dans votre bouche et fermez bien la bouche. Inhalez la poudre profondément en une seule inhalation continue.
10. Retirez l'inhalateur de la bouche, et retenez votre respiration pendant environ 5 secondes, puis expirez normalement en dehors de l'inhalateur.
11. Après quelques respirations normales en dehors de l'inhalateur, procédez à une seconde inhalation à partir de la même gélule.

12. Dévissez l'embout buccal et retirez la gélule de la chambre.
13. Inspectez la gélule utilisée. Elle doit être perforée et vide.
 - Si la gélule est perforée mais qu'elle contient encore de la poudre, remettez-la dans l'inhalateur et procédez à deux autres inhalations à partir de la gélule. Inspectez de nouveau la gélule.
 - Si la gélule ne semble pas perforée, remettez-la dans l'inhalateur, appuyez fermement sur le bouton aussi loin que possible et procédez à deux autres inhalations à partir de la gélule. Après cela, si la gélule est toujours pleine et qu'elle ne semble pas perforée, remplacez l'inhalateur par l'inhalateur de rechange et essayez de nouveau.
14. Jetez la gélule vide.
15. Recommencez, à partir de l'étape 5, pour les 3 gélules restantes constituant la dose.
16. Remplacez l'embout buccal et vissez-le fermement jusqu'au bout. Lorsque la dose complète (4 gélules) a été inhalée, essuyez l'embout buccal avec un linge propre et sec.
17. Remplacez l'inhalateur dans son étui de rangement et fermez hermétiquement. L'inhalateur ne doit jamais être lavé à l'eau.

Voir également la rubrique 4.2.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/10/652/001-003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 20 juillet 2011
Date du dernier renouvellement: 18 février 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

McDermott Laboratories Ltd T/A Mylan Dublin Respiratory
Unit 25, Baldoyle Industrial Estate
Grange Road, Baldoyle
Dublin 13, D13 N5X2
Irlande

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Hoehe
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CARTON EXTÉRIEUR DU CONDITIONNEMENT UNITAIRE (AVEC BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TOBI Podhaler 28 mg poudre pour inhalation en gélules
tobramycine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 28 mg de tobramycine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), du chlorure de calcium et de l'acide sulfurique (pour ajustement du pH).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation en gélules

56 gélules + 1 inhalateur

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.

Lire la notice avant utilisation.

Utiliser uniquement avec l'inhalateur fourni dans la boîte.

Conserver toujours l'inhalateur dans son étui.

Ne pas avaler les gélules.

4 gélules = 1 dose.

Soulever ici pour ouvrir.

(Ne faire apparaître que sur le couvercle intérieur de l'étui carton extérieur du conditionnement unitaire)

Lire la notice avant utilisation.

4 gélules = 1 dose.

Ne pas expulser les gélules au travers du film métallisé.

Détachez les pointillés dans la longueur puis la largeur : voir les Figures (a) et (b).

Puis enlevez le film métallisé de la plaquette de gélules pour faire apparaître une gélule à la fois, voir les Figures (c) et (d). Remettre le film métallisé afin de recouvrir la partie que vous venez d'ouvrir.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et à retirer uniquement immédiatement avant l'utilisation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/10/652/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

TOBI Podhaler

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CARTON INTERMÉDIAIRE HEBDOMADAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TOBI Podhaler 28 mg poudre pour inhalation en gélules
tobramycine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 28 mg de tobramycine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), du chlorure de calcium et de l'acide sulfurique (pour ajustement du pH).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation en gélules

56 gélules + 1 inhalateur
Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.
Lire la notice avant utilisation.
Utiliser uniquement avec l'inhalateur fourni dans la boîte.
Conserver toujours l'inhalateur dans son étui.
Ne pas avaler les gélules.
4 gélules = 1 dose.
Soulever ici pour ouvrir.

(Ne faire apparaître que sur le couvercle intérieur de l'étui carton intermédiaire du conditionnement multiple)

Lire la notice avant utilisation.
4 gélules = 1 dose.
Ne pas expulser les gélules au travers du film métallisé.
Détachez les pointillés dans la longueur puis la largeur : voir les Figures (a) et (b).
Puis enlevez le film métallisé de la plaquette de gélules pour faire apparaître une gélule à la fois, voir les Figures (c) et (d). Remettre le film métallisé afin de recouvrir la partie que vous venez d'ouvrir.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et retirer uniquement immédiatement avant l'utilisation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/10/652/002
EU/1/10/652/003

conditionnement mensuel multiple
2 x conditionnement mensuels multiples
enveloppés dans un film métallisé

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

TOBI Podhaler

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CARTON EXTÉRIEUR DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TOBI Podhaler 28 mg poudre pour inhalation en gélules
tobramycine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 28 mg de tobramycine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), du chlorure de calcium et de l'acide sulfurique (pour ajustement du pH).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation en gélules

Conditionnement multiple: 224 gélules (4 boîtes de 56 gélules + 1 inhalateur) + inhalateur de rechange

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.

Lire la notice avant utilisation.

Utiliser uniquement avec l'inhalateur fourni dans la boîte.

Conserver toujours l'inhalateur dans son étui.

Ne pas avaler les gélules.

Soulever ici pour ouvrir.

1 inhalateur de rechange à l'intérieur. A utiliser si votre inhalateur hebdomadaire ne fonctionne pas correctement, est mouillé, ou est tombé par terre.

(Ne faire apparaître que sur le couvercle intérieur de l'étui carton extérieur du conditionnement multiple)

Lire la notice avant utilisation.

Ne pas utiliser chaque inhalateur et son étui pendant plus d'1 semaine.

Jeter l'inhalateur et son étui après 1 semaine d'utilisation.

QUATRE gélules sont nécessaires pour UNE dose complète.

4 gélules = 1 dose.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et à retirer uniquement immédiatement avant l'utilisation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/10/652/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

TOBI Podhaler

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**ÉTUI CARTON INTERMÉDIAIRE MENSUEL DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE
COMPOSÉ DE 2 BOÎTES MENSUELLES COMPRENANT CHACUNE 4 BOÎTES
HEBDOMADAIRES (SANS BLUE BOX)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TOBI Podhaler 28 mg poudre pour inhalation en gélules
tobramycine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 28 mg de tobramycine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), du chlorure de calcium et de l'acide sulfurique (pour ajustement du pH).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation en gélules

224 gélules + 5 inhalateurs

Conditionnement mensuel. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.

Lire la notice avant utilisation.

Utiliser uniquement avec l'inhalateur fourni dans la boîte.

Conserver toujours l'inhalateur dans son étui.

Ne pas avaler les gélules.

Soulever ici pour ouvrir.

1 inhalateur de rechange à l'intérieur. A utiliser si votre inhalateur hebdomadaire ne fonctionne pas correctement, est mouillé, ou est tombé par terre.

(Ne faire apparaître que sur le couvercle intérieur de l'étui carton extérieur du conditionnement multiple)

Lire la notice avant utilisation.

Ne pas utiliser chaque inhalateur et son étui pendant plus d'1 semaine.

Jeter l'inhalateur et son étui après 1 semaine d'utilisation.

QUATRE gélules sont nécessaires pour UNE dose complète.

4 gélules = 1 dose.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et à retirer uniquement immédiatement avant l'utilisation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/10/652/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

TOBI Podhaler

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**ÉTIQUETTE D'EMBALLAGE SUR LES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES
ENVELOPPES DANS DU FILM METALLISÉ COMPOSÉS DE 2 BOÎTES MENSUELLES
COMPRENANT CHACUNE 4 BOÎTES HEBDOMADAIRES (AVEC BLUE BOX)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TOBI Podhaler 28 mg poudre pour inhalation en gélules
tobramycine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 28 mg de tobramycine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), du chlorure de calcium et de l'acide sulfurique (pour ajustement du pH).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation en gélules

Conditionnement multiple: 448 gélules (2 boîtes de 224 gélules + 5 inhalateurs)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.
Lire la notice avant utilisation.
Utiliser uniquement avec l'inhalateur fourni dans la boîte.
Conserver toujours l'inhalateur dans son étui.
Ne pas avaler les gélules.
Soulever ici pour ouvrir.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité et à retirer uniquement immédiatement avant l'utilisation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/10/652/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

TOBI Podhaler

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TOBI Podhaler 28 mg poudre pour inhalation en gélules
tobramycine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viartis Healthcare Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Voie inhalée uniquement. Ne pas avaler.
Utiliser la gélule immédiatement après l'avoir sortie de la plaquette thermoformée.
Ne pas expulser la gélule au travers du film métallisé.
4 gélules = 1 dose.

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

TOBI Podhaler 28 mg, poudre pour inhalation en gélules tobramycine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que TOBI Podhaler et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre TOBI Podhaler
3. Comment prendre TOBI Podhaler
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver TOBI Podhaler
6. Contenu de l'emballage et autres informations
Instructions d'utilisation de l'inhalateur Podhaler (*au verso*)

1. Qu'est-ce que TOBI Podhaler et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que TOBI Podhaler

TOBI Podhaler contient un médicament appelé tobramycine qui est un antibiotique. Cet antibiotique appartient à une famille appelée aminosides.

Dans quel cas TOBI Podhaler est-il utilisé

TOBI Podhaler est utilisé chez les patients âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose pour traiter les infections respiratoires dues à une bactérie appelée *Pseudomonas aeruginosa*.

Pour obtenir les meilleurs résultats de ce traitement, utilisez ce médicament comme cela vous est expliqué dans cette notice.

Comment fonctionne TOBI Podhaler

TOBI Podhaler est une poudre pour inhalation contenue dans des gélules. Lorsque vous inhalez TOBI Podhaler, l'antibiotique arrive directement dans vos poumons pour lutter contre la bactérie responsable de l'infection et améliorer votre respiration.

Qu'est-ce que *Pseudomonas aeruginosa*

C'est une bactérie très fréquente qui infecte les poumons de presque tous les patients atteints de mucoviscidose à un moment ou un autre de leur vie. Chez certaines personnes, cette infection ne se développe que très tardivement, tandis que chez d'autres, elle se développe très jeune. C'est l'une des bactéries les plus nocives pour les patients atteints de mucoviscidose. Si l'infection n'est pas combattue correctement, elle continuera à altérer vos poumons entraînant des difficultés respiratoires supplémentaires.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre TOBI Podhaler

Ne prenez jamais TOBI Podhaler

- **si vous êtes allergique** à la tobramycine, à tout antibiotique de la famille des aminosides ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous êtes dans cette situation, **ne prenez pas TOBI Podhaler et parlez-en à votre médecin.**

Si vous pensez être allergique, demandez conseil à votre médecin.

Avertissements et précautions

Si vous avez déjà présenté l'un des troubles suivants, parlez-en à votre médecin :

- problèmes auditifs (notamment bourdonnements d'oreilles et étourdissements), ou antécédents de problèmes auditifs chez votre mère après la prise d'un aminoside.
- certaines mutations génétiques (un gène modifié) liées à des problèmes auditifs hérités de votre mère.
- problèmes de reins.
- difficultés respiratoires inhabituelles avec un sifflement respiratoire ou une toux, sensation d'oppression dans la poitrine.
- sang dans vos expectorations (sécrétions émises en toussant).
- faiblesse musculaire qui dure ou s'aggrave avec le temps, symptôme principalement lié à une maladie telle que la myasthénie ou la maladie de Parkinson.

Si vous êtes dans l'une de ces situations, **parlez-en à votre médecin avant de prendre TOBI Podhaler.**

Si vous êtes âgé de 65 ans ou plus, votre médecin pourra réaliser des examens supplémentaires pour décider si TOBI Podhaler vous convient.

Les médicaments inhalés peuvent entraîner une oppression thoracique et un sifflement respiratoire et ceci peut survenir immédiatement après l'inhalation de TOBI Podhaler. Votre médecin vous surveillera lors de votre première prise de TOBI Podhaler et vérifiera votre fonction pulmonaire avant et après l'administration. Votre médecin pourra vous demander d'utiliser d'autres médicaments appropriés avant de prendre TOBI Podhaler.

Les médicaments inhalés peuvent également entraîner une toux et ceci peut survenir avec TOBI Podhaler. Prévenez votre médecin si la toux persiste et si elle vous gêne.

Les souches de *Pseudomonas* peuvent devenir résistantes à un traitement par antibiotique avec le temps. Ceci signifie que, sur le long terme, TOBI Podhaler pourrait ne pas être aussi efficace qu'il ne le devrait. Si ceci vous inquiète, parlez-en à votre médecin.

Si vous prenez de la tobramycine ou un autre antibiotique de la famille des aminosides en injection, elle (il) peut parfois provoquer une perte d'audition, des étourdissements et une atteinte rénale.

Enfants

TOBI Podhaler ne doit pas être administré à des enfants âgés de moins de 6 ans.

Autres médicaments et TOBI Podhaler

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Vous ne devez pas prendre les médicaments ci-dessous pendant que vous prenez TOBI Podhaler :

- Furosémide ou acide éthacrynique, diurétiques
- D'autres médicaments dotés de propriétés diurétiques tels que l'urée ou le mannitol par voie intraveineuse
- D'autres médicaments qui peuvent avoir des effets nocifs sur les reins ou sur l'audition.

Les médicaments suivants peuvent augmenter les risques d'apparition d'effets nocifs s'ils vous sont administrés pendant que vous recevez également des **injections** de tobramycine ou d'un autre antibiotique de la famille des aminosides :

- Amphotéricine B, céfalotine, polymyxines (utilisées pour traiter les infections microbiennes), ciclosporine, tacrolimus (utilisés pour diminuer l'activité du système immunitaire). Ces médicaments peuvent avoir des effets nocifs sur les reins.
- Composés à base de platine tels que le carboplatine et le cisplatine (utilisés pour traiter certaines formes de cancer). Ces médicaments peuvent avoir des effets nocifs sur les reins ou sur l'audition.
- Anticholinestérasiques, tels que la néostigmine et la pyridostigmine (utilisés pour traiter la faiblesse musculaire), ou la toxine botulinique. Ces médicaments peuvent entraîner l'apparition ou l'aggravation d'une faiblesse musculaire.

Si vous prenez un ou plusieurs des médicaments ci-dessus, discutez-en avec votre médecin avant de prendre TOBI Podhaler.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

On ne sait pas si l'inhalation de ce médicament peut avoir des effets indésirables pendant la grossesse.

Lorsqu'ils sont administrés par injection, la tobramycine et les autres antibiotiques de la famille des aminosides peuvent être néfastes pour l'enfant à naître, et provoquer par exemple une surdité.

Si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

TOBI Podhaler n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

3. Comment prendre TOBI Podhaler

Veillez à toujours prendre TOBI Podhaler en suivant exactement les indications de votre médecin. Vous devez vérifier auprès de votre médecin en cas de doute.

Il convient d'aider les enfants qui débutent un traitement par TOBI Podhaler, notamment les enfants âgés de 10 ans ou de moins de 10 ans, et de continuer de les surveiller jusqu'à ce qu'ils soient capables d'utiliser seuls et correctement leur inhalateur Podhaler.

Posologie

Inhalez le contenu de 4 gélules deux fois par jour (4 gélules le matin et 4 gélules le soir) au moyen de l'inhalateur Podhaler.

La dose est la même pour tous les patients âgés de 6 ans et plus. Ne pas dépasser la posologie recommandée.

Quand prendre TOBI Podhaler

La prise de vos gélules à la même heure chaque jour vous aidera à vous souvenir à quel moment les prendre. Inhalez le contenu de 4 gélules deux fois par jour selon le schéma suivant :

- 4 gélules le matin à inhaler au moyen de l'inhalateur Podhaler.
- 4 gélules le soir à inhaler au moyen de l'inhalateur Podhaler.
- Il est préférable de respecter un délai d'environ 12 heures entre les doses, mais ce délai doit être d'au moins 6 heures.

Si vous prenez plusieurs médicaments inhalés différents et que vous suivez d'autres traitements de la mucoviscidose, vous devez prendre TOBI Podhaler après tous ces médicaments et traitements. Veuillez vérifier également cet ordre de traitements avec votre médecin.

Comment prendre TOBI Podhaler

- Pour utilisation par inhalation uniquement.
- Ne pas avaler les gélules.
- Utiliser uniquement les gélules avec l'inhalateur fourni dans cette boîte. Les gélules doivent rester dans la plaquette de gélules jusqu'au moment de leur utilisation.
- Lorsque vous commencez une nouvelle boîte hebdomadaire de gélules, utiliser le nouvel inhalateur fourni dans la boîte. Chaque inhalateur n'est utilisé que pendant 7 jours.
- Pour plus d'informations sur l'utilisation de l'inhalateur, veuillez lire les instructions figurant à la fin de cette notice.

Durée du traitement par TOBI Podhaler

Après avoir pris TOBI Podhaler pendant 28 jours, vous devez faire une pause de 28 jours, pendant laquelle vous n'inhalez pas de TOBI Podhaler. Puis vous recommencez une autre cure.

Il est important de bien respecter l'utilisation du médicament deux fois par jour pendant les 28 jours de traitement et de respecter le cycle de 28 jours avec traitement, suivi de 28 jours sans traitement.

PERIODE DE TRAITEMENT PAR TOBI Podhaler	PERIODE SANS TRAITEMENT PAR TOBI Podhaler
Prenez TOBI Podhaler deux fois par jour chaque jour, pendant 28 jours.	Ne prenez pas TOBI Podhaler pendant les 28 jours suivants.

Répétez le cycle

Continuer de prendre TOBI Podhaler comme votre médecin vous l'indique.

Si vous avez des questions sur la durée du traitement par TOBI Podhaler, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous avez pris plus de TOBI Podhaler que vous n'auriez dû

Si vous inhalez une quantité trop importante de TOBI Podhaler, parlez-en à votre médecin dès que possible. Si vous avalez TOBI Podhaler, ne vous inquiétez pas mais prévenez votre médecin le plus rapidement possible.

Si vous oubliez de prendre TOBI Podhaler

Si vous oubliez de prendre TOBI Podhaler et que vous devez prendre la dose suivante dans 6 heures ou plus, prenez la dose dès que possible. Sinon, attendez la prochaine dose. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les patients atteints de mucoviscidose présentent de nombreux symptômes de la maladie. Ils peuvent quand même survenir pendant le traitement par TOBI Podhaler, mais ils ne devraient pas être plus fréquents ou plus sévères qu'avant le traitement.

Si votre maladie pulmonaire sous-jacente semble s'aggraver au cours du traitement par TOBI Podhaler, **parlez-en immédiatement à votre médecin.**

Certains effets indésirables peuvent être graves

- Difficultés respiratoires inhabituelles avec un sifflement respiratoire ou une toux et une sensation d'oppression dans la poitrine (fréquent).

Si vous présentez l'un de ces symptômes, **arrêtez le traitement par TOBI Podhaler et parlez-en immédiatement à votre médecin.**

- Crachats de sang (très fréquent).
- Diminution de l'audition (les bourdonnements d'oreilles sont un signe d'alerte possible d'une perte auditive), bruits (tels que sifflements) dans les oreilles (fréquent).

Si vous présentez l'un de ces symptômes, **parlez-en immédiatement à votre médecin.**

Les autres effets indésirables peuvent comprendre :

Très fréquent (pouvant survenir chez plus de 1 personne sur 10)

- Essoufflement
- Toux, toux productive, modification de la voix (enrouement)
- Mal de gorge
- Fièvre

Fréquent (pouvant survenir chez jusqu'à 1 personne sur 10)

- Sifflement respiratoire, râles (crépitements).
- Gêne dans la poitrine, douleur dans la poitrine d'origine musculaire ou squelettique.
- Nez bouché.
- Saignements de nez.
- Vomissements, nausées.
- Diarrhées.
- Eruption cutanée.
- Troubles du goût.
- Extinction de voix.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Sensation de malaise général.
- Décoloration de la substance que vous expectorez (crachats).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver TOBI Podhaler

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte ou la plaquette de gélules.
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Une fois retirée de la plaquette de gélules (plaquette thermoformée), une gélule doit être utilisée immédiatement.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient TOBI Podhaler

- La substance active est la tobramycine. Chaque gélule contient 28 mg de tobramycine.
- Les autres composants sont le DSPC (1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine), le chlorure de calcium, l'acide sulfurique (pour ajustement du pH).

Comment se présente TOBI Podhaler et contenu de l'emballage extérieur

TOBI Podhaler, poudre pour inhalation en gélules est composé d'une poudre blanche à pratiquement blanche pour inhalation, contenue dans des gélules incolores transparentes avec « MYL TPH » imprimé à l'encre bleue sur une partie de la gélule et le logo de Mylan imprimé en bleu sur l'autre partie de la gélule.

TOBI Podhaler est présenté en conditionnements mensuels contenant 4 boîtes hebdomadaires et un inhalateur Podhaler de rechange dans son étui de rangement.

Chaque boîte hebdomadaire contient 7 plaquettes thermoformées (plaquettes de gélules) de 8 gélules chacune, et un inhalateur Podhaler dans son étui de rangement.

Les présentations suivantes sont disponibles :

56 gélules de poudre pour inhalation et 1 inhalateur (boîte hebdomadaire)

224 (4 x 56) gélules de poudre pour inhalation et 5 inhalateurs (conditionnement mensuel multiple)

448 (8 x 56) gélules de poudre pour inhalation et 10 inhalateurs (2 conditionnements mensuels multiples enveloppés dans un film métallisé)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlande

Fabricant

McDermott Laboratories Ltd T/A Mylan Dublin Respiratory
Unit 25, Baldoyle Industrial Estate
Grange Road, Baldoyle
Dublin 13, D13 N5X2
Irlande

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Hoehe
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Viatriis
Tél/Tel: +32 2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark

Viatriis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 0100002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: +34 900 102 712

France

Viatriis Santé
Tél: +33 1 40 80 15 55

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.
Tel: +39 0261246921

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis
Tél/Tel: +32 2 658 61 00

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.
Tel.: +36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: +356 21 22 01 74

Nederland

Mylan Healthcare B.V.
Tel: +31 20 426 3300

Norge

Viatriis AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich

Mylan Österreich GmbH
Tel: + 43 1 86 390

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 546 6400

Portugal

Viatriis Healthcare, Lda.
Tel: + +351 214 127 200

România

BGP PRODUCTS SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: +386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Sverige

Viatriis AB
Tel: +46 8 630 19 00

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations :

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

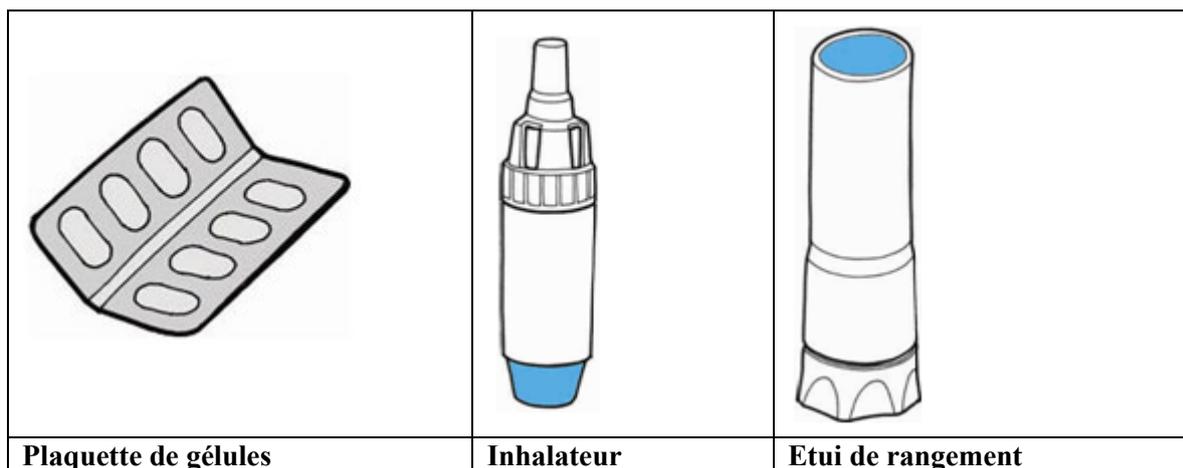
INSTRUCTIONS D'UTILISATION DE L'INHALATEUR PODHALER

Veillez lire attentivement les instructions suivantes pour apprendre comment utiliser et entretenir votre inhalateur Podhaler.

A l'intérieur de votre boîte hebdomadaire de TOBI Podhaler

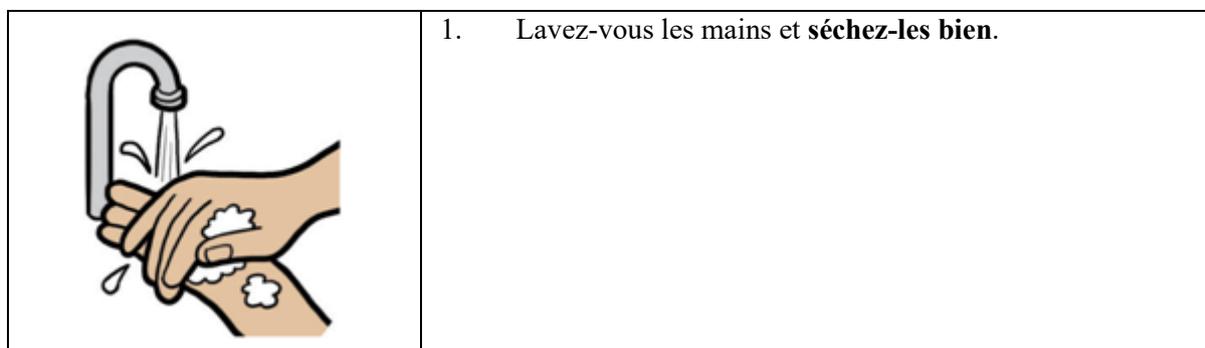
Chaque boîte hebdomadaire de TOBI Podhaler contient :

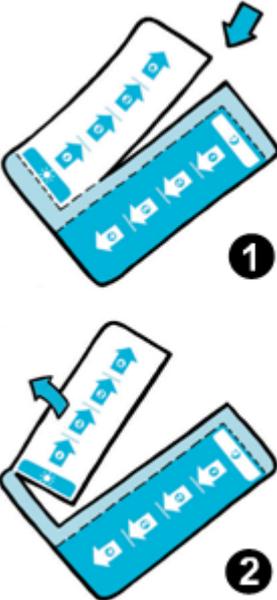
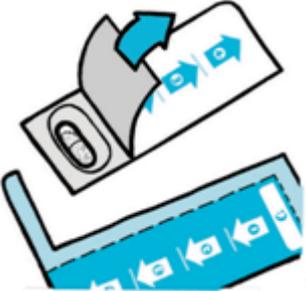
- 1 inhalateur (l'inhalateur Podhaler) et son étui de rangement.
- 7 plaquettes de gélules (une plaquette pour chaque jour de la semaine).
- Chaque plaquette de gélules contient 8 gélules (correspondant à une dose quotidienne : le contenu de 4 gélules à inhaler le matin et le contenu de 4 gélules à inhaler le soir).

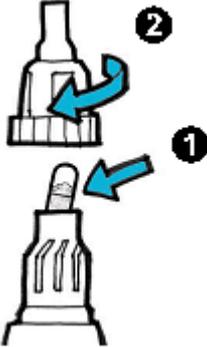
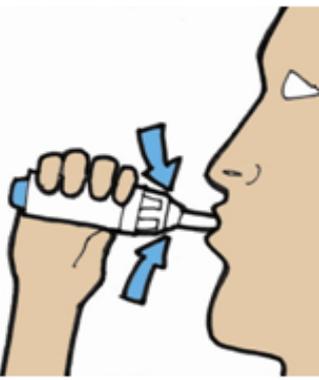
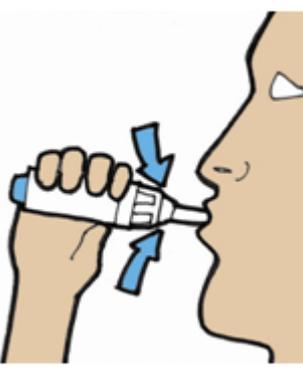


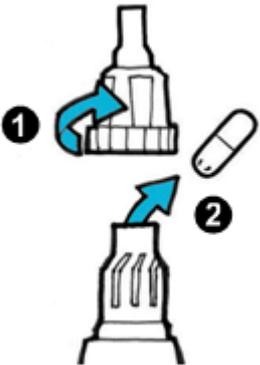
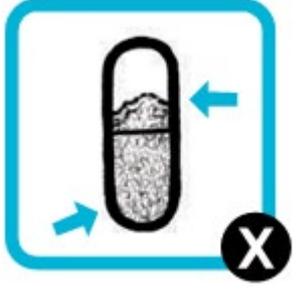
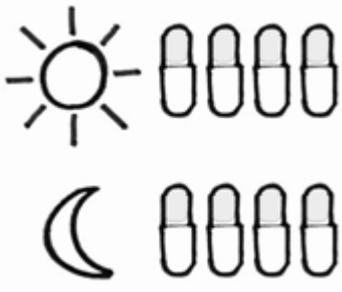
Comment inhaler votre médicament avec l'inhalateur Podhaler

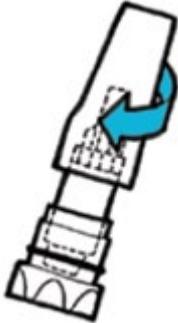
- **Utiliser uniquement l'inhalateur Podhaler contenu dans cette boîte.** Ne pas utiliser les gélules de TOBI Podhaler avec tout autre inhalateur, et ne pas utiliser l'inhalateur Podhaler pour prendre tout autre médicament.
- Au début d'une nouvelle boîte hebdomadaire de gélules, utiliser le nouvel inhalateur Podhaler fourni dans la boîte. Chaque inhalateur Podhaler n'est utilisé que pendant 7 jours. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments et des inhalateurs qui ne sont plus nécessaires.
- **Ne pas avaler les gélules.** La poudre contenue dans les gélules est destinée à être inhalée.
- Conserver toujours les gélules dans la plaquette de gélules jusqu'au moment de leur utilisation. Ne sortez pas les gélules de la plaquette à l'avance.
- Conserver l'inhalateur Podhaler dans son étui fermé hermétiquement en dehors des périodes d'utilisation.



	<p>2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Juste avant l'utilisation, retirez l'inhalateur de son étui en le tenant par le bas et en tournant la partie supérieure de l'étui dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. • Mettez de côté la partie supérieure de l'étui. • Examinez l'inhalateur pour vous assurer qu'il n'est ni endommagé ni sale. • Placez l'inhalateur en position verticale sur la base de l'étui.
	<p>3.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maintenez le corps de l'inhalateur et dévissez l'embout buccal dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. • Posez l'embout buccal de côté sur une surface propre et sèche.
	<p>4.</p> <p>Détachez en suivant les pointillés de la plaquette de gélules dans le sens de la longueur, puis de la largeur, comme indiqué sur les images (1) et (2).</p>
	<p>5.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Détachez le film métallisé de la plaquette de gélules pour faire apparaître une seule gélule. • Retirez la gélule de la plaquette.

	<p>6.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placez la gélule directement dans la chambre d'inhalation (1). • Remplacez l'embout buccal. • Vissez l'embout buccal fermement jusqu'au bout. Ne serrez pas trop fort (2).
	<p>7.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tenez l'inhalateur avec l'embout buccal dirigé vers le bas. • Perforez la gélule en appuyant fermement sur le bouton bleu avec votre pouce aussi loin que possible, puis relâchez le bouton. • Vous êtes maintenant prêt à inhaler la gélule en 2 inhalations séparées (Étapes 8 et 9).
	<p>8. Inhalez la gélule – 1^{re} inhalation : Avant de placer l'embout buccal dans votre bouche, expirez complètement, à distance de l'inhalateur. Placez l'embout buccal dans votre bouche et fermez bien la bouche. Inhalez la poudre profondément en une seule inhalation. Retirez l'inhalateur de votre bouche et retenez votre respiration pendant environ 5 secondes. Puis expirez normalement, en dehors de l'inhalateur.</p>
	<p>9. Inhalez la gélule – 2^e inhalation : • Respirez normalement quelques fois en dehors de l'inhalateur. • Lorsque vous êtes prêt, procédez à votre 2^e inhalation en répétant l'étape 8, en utilisant la même gélule.</p>

	<p>10. Dévissez l'embout buccal (1) et retirez la gélule de la chambre d'inhalation (2).</p>
	<p>11. Examinez la gélule utilisée. Elle doit être perforée et vide. Si elle est vide, jetez la gélule.</p>
	<p>Si la gélule est perforée mais qu'elle contient encore de la poudre :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remplacez la gélule dans la chambre d'inhalation (étape 6). Placez d'abord la partie perforée de la gélule. • Remplacez l'embout buccal et répétez les étapes 8, 9 et 10.
	<p>Si la gélule ne semble pas perforée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remplacez la gélule dans la chambre d'inhalation (étape 6) • Remplacez l'embout buccal et répétez les étapes 7, 8 et 9. • Après cela, si la gélule est toujours pleine et qu'elle ne semble pas perforée, remplacez l'inhalateur par l'inhalateur de rechange et répétez les étapes 2, 3, 6, 7, 8, 9 et 10.
	<p>12. Prenez les 3 autres gélules de la même manière.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour chaque gélule restante, répétez les étapes 5, 6, 7, 8, 9, 10 et 11. • Jetez toutes les gélules vides.

	<p>13.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remplacez l'embout buccal et vissez-le fermement jusqu'au bout. Lorsque la dose complète (4 gélules) a été inhalée, essuyez l'embout buccal avec un linge propre et sec. • Ne lavez pas l'inhalateur à l'eau.
	<p>14.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remplacez l'inhalateur dans son étui de rangement. • Tournez la partie supérieure de l'étui dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'il soit fermé hermétiquement.

N'OUBLIEZ PAS :

- Pour utilisation par inhalation uniquement.
- **Ne pas avaler les gélules de TOBI Podhaler.**
- **Utilisez uniquement l'inhalateur contenu dans cette boîte.**
- Conservez toujours les gélules de TOBI Podhaler dans la plaquette de gélules. Retirez une gélule uniquement juste avant de l'utiliser. Ne pas conserver les gélules dans l'inhalateur.
- Conservez toujours les gélules de TOBI Podhaler et l'inhalateur dans un lieu sec.
- Ne jamais placer une gélule de TOBI Podhaler directement dans l'embout buccal de l'inhalateur.
- Tenez toujours l'inhalateur avec l'embout buccal dirigé vers le bas lorsque vous percez la gélule.
- Ne pas appuyer sur le bouton poussoir plus d'une fois à chaque fois.
- Ne jamais souffler dans l'embout buccal de l'inhalateur.
- Ne jamais laver l'inhalateur Podhaler avec de l'eau. Le conserver au sec dans son étui de rangement.

Informations supplémentaires

Il peut arriver occasionnellement que de petits morceaux de la gélule traversent le tamis et pénètrent dans votre bouche.

- Si cela se produit, il se peut que vous sentiez ces morceaux sur votre langue.
- Si vous avalez ou que vous inhalez ces morceaux, ceci n'est pas dangereux.
- La probabilité que la gélule se rompe en morceaux sera augmentée si la gélule est perforée accidentellement plus d'une fois ou si l'inhalateur n'est pas tenu avec l'embout buccal dirigé vers le bas au cours de l'étape 7.