

SORTIE DE LA RÉSERVE HOSPITALIÈRE - 2004

TOBI®
tobramycine

PIH/6 mois
 $+2^\circ\text{C} \leq T \leq +8^\circ\text{C}$
à l'abri de la lumière

Commercialisation en ville : février 2006

Disponible auprès des grossistes répartiteurs

Liste I

Remboursement SS : 65 %

| Présentation | Prix | Code CIP |
|---|------------|-----------|
| TOBI® 300 mg/5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur, ampoule unidose, boîte de 56 ampoules | 2 223,42 € | 365 723.2 |

SMR **Important**

ASMR **Apport thérapeutique important dans la prise en charge de l'infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose**

La mucoviscidose est une maladie génétique qui se traduit par des atteintes majoritairement respiratoires et digestives. La rétention de sécrétions visqueuses purulentes dans les voies respiratoires contribue à la dégradation de la fonction respiratoire et favorise les exacerbations infectieuses.

La **tobramycine (Tobi®)** est un antibiotique de la famille des aminosides. Ce bactéricide agit en bloquant la synthèse des protéines, altérant ainsi la perméabilité de la membrane cellulaire, entraînant la rupture progressive de l'enveloppe puis éventuellement la mort de la cellule. C'est le seul aminoside inhalé indiqué dans le traitement au long cours des infections pulmonaires chroniques à *Pseudomonas aeruginosa*.

La **tobramycine inhalée (Tobi®)** est indiquée dans le traitement au long cours des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de six ans et plus.

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

1. Conditions de prescription et de dispensation

■ **Mentions réglementaires**

- Prescription initiale de 6 mois par un médecin hospitalier (PIH) expérimenté dans le domaine de la mucoviscidose
- Renouvellement pendant ces six mois possible par tout médecin
- Vérifier pour le renouvellement :
 - la présentation simultanée de l'ordonnance initiale de moins de six mois
 - le report des mentions de l'ordonnance initiale (posologies et durées de traitement pouvant être modifiées)

■ **Contre-indications**

- Hypersensibilité connue à un aminoside
- **Excipient à effet notoire** : Aucun

■ **Interactions médicamenteuses**

- Éviter l'administration avec des médicaments pouvant entraîner des effets néphrotoxiques ou ototoxiques
- Ne pas administrer avec le furosémide, l'urée ou le mannitol
- Certains diurétiques sont susceptibles d'accroître la toxicité des aminosides

- Prudence avec les médicaments connus pour augmenter les effets indésirables des aminosides administrés par voie parentérale (amphotéricine B, céfaloquine, ciclosporine, tacrolimus, polymyxines, dérivés du platine, anticholinestérasiques, toxine botulinique)

■ Grossesse et allaitement

- **Grossesse** : Ne pas administrer la tobramycine inhalée (Tobi®) pendant la grossesse sauf si le bénéfice escompté pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus, le nouveau-né ou le nourrisson (données insuffisantes)
- **Allaitement** : Ne pas administrer la tobramycine inhalée (Tobi®) pendant l'allaitement sauf si le bénéfice escompté pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus, le nouveau-né ou le nourrisson (données insuffisantes)

■ Mises en garde et précautions d'emploi

- Contrôler la fonction rénale avant d'initier le traitement et au bout de six cycles entiers
- Administrez avec précaution en cas de troubles rénaux, auditifs, vestibulaires ou neuromusculaires (comme la maladie de Parkinson ou une myasthénie) connus ou suspectés ou d'hémoptysie sévère récente (cf. partie « Suivi thérapeutique »)
- L'inhalation de médicaments est susceptible de provoquer un bronchospasme. Administrez la première dose de Tobi® sous surveillance avec utilisation d'un bronchodilatateur avant la nébulisation si cela fait partie du traitement habituel du patient
- Chez les patients présentant une hémoptysie sévère récente, n'envisager le traitement par la tobramycine que si les bénéfices du traitement sont plus importants que les risques de déclencher une nouvelle hémorragie
- Tenir compte de l'ototoxicité se manifestant sous forme d'une toxicité auditive et vestibulaire chez les patients traités par les aminosides
- Risque théorique de développement de souches de *P. aeruginosa* résistantes à la tobramycine intraveineuse chez les patients traités par Tobi®

■ En pratique

- La tobramycine peut être remise dans un emballage ordinaire

2. Conseils au patient

■ Posologie et plan de prise

Chez les patients âgés de six ans et plus

- Administrez par inhalation une ampoule deux fois par jour, en 15 minutes environ, pendant 28 jours
- Interrompre le traitement pendant 28 jours
- Maintenir des cycles de 28 jours de traitement actif suivis de 28 jours sans traitement aussi longtemps que le médecin considère qu'il existe un bénéfice clinique pour le patient

À noter : Le patient doit continuer sa kinésithérapie respiratoire habituelle et l'utilisation de bronchodilatateurs appropriés doit être poursuivie aussi longtemps que nécessaire

⚠ Adaptation posologique : Pas d'ajustement en fonction du poids

■ Modalités d'administration

- Ne pas injecter
- L'intervalle entre les doses doit être le plus proche possible de douze heures mais pas en deçà de six heures
- Vider l'ampoule dans un nébuliseur à main réutilisable PARI LC PLUS, équipé d'un compresseur approprié (fournissant un débit de 4-6 l/mn et/ou une contre-pression de 110-217 kPa)
- Ne jamais diluer ou mélanger avec un autre médicament dans le nébuliseur
- Inhaler en position assise ou debout, en respirant normalement dans l'embout buccal du nébuliseur
- Si le patient reçoit plusieurs traitements respiratoires différents, observer l'ordre suivant : bronchodilatateur, kinésithérapie respiratoire, autres médicaments en inhalation et enfin Tobi®
- Des pinces nasales peuvent aider le patient à respirer par la bouche

■ Observance

- Bien respecter l'intervalle entre les doses (proche de 12 heures et supérieur à 6 heures)

■ Conservation

La solution est normalement légèrement jaune et claire

- À l'abri de la lumière, dans l'emballage d'origine

- ▶ + 2 ≤ T ≤ + 8°C (si la réfrigération est impossible, conservation possible dans les poches de Tobi® à T ≤ +25°C pendant 28 jours au maximum)
- ▶ L'intégralité du contenu de l'ampoule doit être utilisée immédiatement après ouverture (pas de conservateur)

■ Suivi thérapeutique

- ▶ Troubles de la fonction rénale : Surveiller les concentrations sériques de tobramycine
- ▶ Troubles auditifs : Évaluer la fonction auditive avant le traitement si exposition systémique préalable et prolongée par des aminosides, et pendant toute la durée du traitement
- ▶ Contrôler la fonction rénale avant d'initier le traitement et au bout de six cycles entiers

■ Effets indésirables

Liste complète – voir RCP

- ▶ Effets généraux : Douleurs thoraciques, asthénie, fièvre, maux de tête, douleur
- ▶ Système digestif : Nausée, anorexie, ulcération de la bouche, vomissements
- ▶ Système nerveux : Étourdissements
- ▶ Système respiratoire : Altération de la voix, dyspnée, augmentation de la toux, pharyngite, bronchospasmes, oppression thoracique, toux, essoufflement, troubles pulmonaires, augmentation des expectorations, hémoptysie, diminution de la fonction pulmonaire, laryngite, épistaxis, rhinite, asthme
- ▶ Organes sensoriels : Acouphènes, modification du goût, perte auditive, aphonie
- ▶ Peau et annexes : Rash

■ Protection du patient et son environnement

- ▶ L'utilisation de la tobramycine inhalée ne requiert pas de mesure spécifique de protection du patient et de son environnement

■ Gestion des déchets

- ▶ Conformément à la circulaire de la DHOS du 13/02/06, les déchets ne doivent en aucun cas être déposés aux ordures ménagères
- ▶ Les médicaments non utilisés (MNU) sont à rapporter à la pharmacie dans leur conditionnement d'origine pour destruction selon le circuit défini en vigueur

3. Caractéristiques du médicament

■ Médicaments à même visée thérapeutique

- ▶ Antibiotique anti-pyocyanique administrable par voie inhalée : Colistine (Colymicine 1 MUI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur) en traitement des infections bactériennes dues aux germes sensibles à la colistine chez les patients atteints de mucoviscidose, notamment :
 - en traitement précoce de la primocolonisation à *Pseudomonas aeruginosa* en relais d'une cure d'antibiotiques administrée par voie veineuse
 - en traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa*

■ Place dans la stratégie thérapeutique

- ▶ Le bénéfice de l'antibiothérapie inhalée en traitement systématique programmé de l'infection bronchique chronique à *Pseudomonas aeruginosa* est confirmé. L'intérêt de ce traitement d'entretien est de délivrer directement les antibiotiques au site de l'infection endobronchique et de diminuer la toxicité en minimisant l'absorption systémique. La tobramycine ou la colistine par voie inhalée sont utilisées.
- ▶ Des signes, même minimes, d'aggravation clinique ou fonctionnelle respiratoire doivent faire recourir à une cure d'antibiotiques en intra-veineuse.

■ Population cible

- ▶ En France, environ 5000 patients sont atteints de mucoviscidose
- ▶ Selon les données de 2003, moins de 1700 patients étaient pris en charge par une antibiothérapie inhalée

4. Abréviations

| | |
|-------------|--|
| ASMR | Amélioration du service médical rendu : correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La Commission de la Transparence évalue le niveau d'ASMR, cotée de I (majeure) à IV (mineure). Une ASMR de niveau V (équivalent à « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique » |
| MNU | Médicament non utilisé |
| PIH | Prescription initiale hospitalière |
| SMR | Service médical rendu : correspond à l'intérêt clinique d'un médicament en fonction de sa place dans la stratégie thérapeutique et de son apport en termes de santé publique. La Commission de la Transparence évalue cet intérêt clinique, qui peut être important, modéré, faible ou insuffisant pour être pris en charge par la collectivité |
| T | Température de conservation |

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) est disponible sur le site de l'Afssaps : <http://afssaps.sante.fr>

Les avis de la transparence, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur le site de la Haute Autorité de Santé : www.has-sante.fr

Laboratoire Novartis Pharma S.A.S
Information et Communication Médicales : 01.55.47.66.00
icm.phfr@novartis.com