

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vantobra 170 mg solution pour inhalation par nébuliseur.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ampoule à dose unique de 1,7 ml contient 170 mg de tobramycine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour inhalation par nébuliseur.

Solution incolore à jaune clair.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Vantobra est indiqué dans la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients âgés de 6 ans et plus, atteints de mucoviscidose.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose de Vantobra est identique chez tous les patients des classes d'âges validés, quel que soit leur âge ou leur poids. La dose recommandée est d'une ampoule (170 mg/1,7 ml) administrée deux fois par jour (la dose quotidienne totale est donc de deux ampoules) pendant 28 jours. L'intervalle entre les doses doit être le plus proche possible de 12 heures et ne pas être inférieur à 6 heures.

Vantobra est pris en cycles alternés de 28 jours. Chaque cycle de 28 jours de traitement actif (période de traitement) doit être suivi de 28 jours d'interruption du traitement (période sans traitement).

Doses oubliées

Si le patient oublie de prendre une dose et qu'il reste au moins 6 heures avant la dose suivante, la dose oubliée doit être inhalée dès que possible. Si la dose suivante doit être prise dans moins de 6 heures, le patient doit attendre la prochaine dose et ne pas inhaler une dose supérieure pour compenser la dose oubliée.

Durée du traitement

Le traitement doit être poursuivi de manière cyclique aussi longtemps que le médecin considère qu'il existe un bénéfice clinique pour le patient, en tenant compte du fait que l'on ne dispose pas de données de sécurité à long terme pour Vantobra. En cas de détérioration clinique évidente de la fonction pulmonaire, un traitement anti-*Pseudomonas* additionnel ou alternatif doit être envisagé. Voir également les informations sur le bénéfice clinique et la tolérance dans les 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

Aucune donnée n'est disponible dans cette population pour recommander ou non une adaptation posologique de Vantobra. Voir également les informations sur la néphrotoxicité en rubrique 4.4 et sur l'élimination en rubrique 5.2.

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été menée 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 la tobramycine inhalée chez les patients transplantés d'organe. Il ne peut être recommandé ou non une adaptation posologique chez les patients ayant eu une transplantation d'organe.

Population pédiatrique

Il n'existe pas de données pertinentes sur l'utilisation de Vantobra chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

Mode d'administration

Voie inhalée

Vantobra est administré par inhalation au moyen du nébuliseur Tolero contenu dans l'emballage.

Pour des instructions détaillées sur l'utilisation, consulter la rubrique 6.6.

Vantobra ne doit pas être administré par une autre voie ou à l'aide d'un autre dispositif que celui contenu dans l'emballage. L'utilisation d'un nébuliseur différent non testé peut altérer le dépôt pulmonaire du principe actif, compromettant l'efficacité et la sécurité du produit.

Lorsque les patients reçoivent plusieurs médicaments inhalés et une kinésithérapie respiratoire, il est recommandé que Vantobra soit administré en dernier lieu.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif 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 d'une toxicité 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.

La toxicité auditive, mesurée d'après les pertes auditives rapportées par les patients ou au moyen d'évaluations audiométriques, a été observée avec les aminosides administrés par voie parentérale et est également à considérer avec la voie d'administration par inhalation. Des essais menés en ouvert et

l'expérience post-commercialisation ont montré que l'utilisation prolongée antérieure ou concomitante à Vantobra d'aminosides administrés par voie intraveineuse était associée à une perte auditive chez certains patients. Les médecins doivent tenir compte de la toxicité vestibulaire et cochléaire potentielle des aminosides et mettre en oeuvre une évaluation appropriée de la fonction auditive pendant le traitement par Vantobra.

Chez des patients plus exposés en raison d'un traitement systémique préalable et prolongé par aminosides, il peut être nécessaire d'envisager un examen de l'audition avant de commencer le traitement par Vantobra. Si un patient se plaint d'acouphènes ou de perte auditive pendant le traitement par aminoside, le médecin doit envisager un examen de l'audition.

Il existe un risque accru d'ototoxicité chez les patients présentant des mutations de l'ADN mitochondrial (en particulier une substitution du nucléotide 1555 A par G dans le gène de l'ARNr 12S), même si les taux sériques d'aminoside restent dans la plage recommandée pendant le traitement. D'autres approches thérapeutiques doivent être envisagées chez ces patients.

Chez les patients présentant des antécédents maternels de mutations pertinentes ou de surdité induite par les aminosides, d'autres traitements ou des tests génétiques doivent être envisagés avant l'administration.

Néphrotoxicité

L'administration parentérale d'aminosides a été associée à une néphrotoxicité. Aucun signe de néphrotoxicité n'a été observé au cours des essais cliniques menés avec la tobramycine inhalée et Vantobra ; cependant, une insuffisance rénale aiguë (IRA) a été rapportée, après la commercialisation, lors de l'utilisation de la tobramycine inhalée (voir rubrique 4.8). Vantobra doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal connu ou suspecté. D'après la pratique clinique actuelle, la fonction rénale initiale doit être évaluée. Les taux d'urée et de créatinine doivent ensuite être de nouveau mesurés chaque fois que six cycles complets de traitement par Vantobra ont été effectués (180 jours de traitement par aminosides nébulisés).

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'ototoxicité ou de néphrotoxicité chez un patient traité par Vantobra, le traitement par tobramycine doit être interrompu jusqu'à ce que la concentration sérique soit inférieure à 2 µg/ml.

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

La concentration sérique de 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 l'utilisation de la tobramycine nébulisée. Tout bronchospasme doit faire l'objet d'un traitement médical approprié.

La première dose de Vantobra doit être administrée sous surveillance médicale, après utilisation d'un bronchodilatateur si cela fait partie du traitement habituel du patient. Le VEMS doit être mesuré avant et après la nébulisation.

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 Vantobra sont supérieurs aux risques pour le patient. Si une réaction allergique est suspectée, le traitement par Vantobra doit être interrompu.

Troubles neuromusculaires

Vantobra doit être utilisé avec la plus grande prudence chez les patients présentant des troubles neuromusculaires tels que la maladie de Parkinson ou d'autres pathologies caractérisées par une maladie neuromusculaire, y compris la myasthénie, puisque les aminosides peuvent aggraver la faiblesse musculaire en raison de leur effet curarisant potentiel sur les fonctions neuromusculaires.

Hémoptysie

L'inhalation de solutions nébulisées de tobramycine est susceptible d'induire une toux réflexe. L'utilisation de Vantobra chez les patients présentant une hémoptysie sévère récente ne doit être envisagée que si les bénéfices du traitement sont plus importants que les risques de déclencher une nouvelle hémorragie.

Apparition de résistance

L'apparition de souches de *P. aeruginosa* résistantes aux antibiotiques et la surinfection par d'autres pathogènes constituent des risques potentiels associés à l'antibiothérapie. L'apparition d'une résistance au cours d'un traitement par de la tobramycine inhalée peut limiter les options thérapeutiques en cas d'exacerbations aiguës ; ceci doit être surveillé.

Autres précautions

Les patients recevant un traitement concomitant par aminosides administrés par voie parentérale (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.

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été évaluées chez les patients colonisés par *Burkholderia cepacia*.

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

Aucune étude d'interaction n'a été effectuée. Au vu du profil d'interactions de la tobramycine après administration intraveineuse ou en aérosol, l'utilisation concomitante et/ou séquentielle de Vantobra est déconseillée avec d'autres médicaments présentant un potentiel néphrotoxique ou ototoxique, tels que :

- 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) ;

L'utilisation concomitante de Vantobra et des diurétiques (tels que l'acide éthacrynique, le furosémide, l'urée ou le mannitol) est déconseillée. De telles molécules sont susceptibles d'accroître la toxicité des aminosides par modification des concentrations sériques et tissulaires d'antibiotiques (voir rubrique 4.4).

Les autres médicaments ayant présenté une augmentation du potentiel toxique des aminosides administrés par voie parentérale comprennent :

- anticholinestérasiques, toxine botulinique (effets neuromusculaires).

Dans des études cliniques, des patients recevant de la tobramycine inhalée ont continué à prendre de la dornase alpha, des bronchodilatateurs, des corticostéroïdes inhalés et des macrolides. Aucun signe d'interaction médicamenteuse avec ces médicaments n'a été identifié.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation parentérale de la tobramycine chez les femmes enceintes sont limitées. Les données sont également insuffisantes sur l'utilisation de la tobramycine administrée par inhalation chez les femmes enceintes. Les études effectuées 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 (p. ex., surdité et néphrotoxicité congénitales) lorsque des concentrations systémiques élevées sont atteintes chez la femme enceinte. L'exposition systémique après inhalation de Vantobra est très faible (voir rubrique 5.2). En cas d'utilisation de Vantobra pendant la grossesse, ou si une grossesse survient en cours de traitement par Vantobra, la patiente doit être informée des risques encourus par le fœtus.

Vantobra ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que les bénéfices pour la mère soient supérieurs aux risques pour le fœtus ou l'enfant.

Allaitement

La tobramycine administrée par voie systémique est excrétée dans le lait maternel. La quantité de tobramycine excrétée dans le lait maternel après administration par inhalation n'est pas connue, toutefois il est estimé qu'elle est très faible en raison de la faible exposition systémique. En raison du risque d'ototoxicité et de néphrotoxicité chez les nourrissons allaités, il convient soit d'arrêter l'allaitement soit d'interrompre le traitement par Vantobra, 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 au cours des études menées chez l'animal après administration par voie sous-cutanée (voir rubrique 5.3).

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

Vantobra n'a aucun effet ou qu'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

Dans les essais cliniques contrôlés avec Vantobra, les effets indésirables les plus fréquents chez les patients atteints de mucoviscidose présentant une infection à *P. aeruginosa* étaient la toux et la dysphonie. D'autres essais cliniques portant sur la solution de tobramycine pour inhalation par nébuliseur mentionnent la dysphonie et les acouphènes comme étant les événements indésirables les plus fréquents, signalés chez un nombre significativement plus élevé de patients recevant le traitement que chez les patients sous placebo. Ces épisodes d'acouphènes ont été transitoires et ont disparu sans interruption du traitement par tobramycine.

D'après les études menées en ouvert et l'expérience post-commercialisation, l'utilisation prolongée préalable ou concomitante d'aminosides administrés par voie intraveineuse s'accompagne d'une perte auditive chez certains patients. Une hypersensibilité, une ototoxicité et une néphrotoxicité ont été associées à l'administration par voie parentérale d'aminosides (voir rubrique 4.4).

On ne dispose pas de données de sécurité d'emploi à long terme pour Vantobra (voir aussi les rubriques 4.2 et 5.1).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés pour la solution pour inhalation par nébuliseur de tobramycine sont listés dans le Tableau 1.

Les effets indésirables 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, avec les plus fréquents en premier lieu. 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 est également donnée sur base de la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Catégorie de fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations		
	Rare	Laryngite
	Très rare	Infection fongique Candidose buccale
Affections hématologiques et du système lymphatique		
	Très rare	Lymphadénopathie
Affections du système immunitaire		
	Très rare	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
	Rare	Anorexie
Affections du système nerveux		
	Rare	Vertiges Aphonie Céphalées
	Très rare	Somnolence
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
	Rare	Perte auditive Acouphènes
	Très rare	Douleur auriculaire Trouble auriculaire
Affections vasculaires		
	Rare	Hémoptysie Épistaxis
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
	Peu fréquent	Dyspnée Dysphonie Pharyngite Toux
	Rare	Asthme Trouble pulmonaire Gêne thoracique Toux productive Rhinite Bronchospasme
	Très rare	Hypoxie

		Hyperventilation Sinusite
Affections gastro-intestinales		
	Rare	Vomissements Ulcération buccale Nausées Dysgueusie
	Très rare	Diarrhée Douleur abdominale
Affection de la peau et du tissu sous-cutané		
	Rare	Éruption cutanée
	Très rare	Urticaire Prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
	Très rare	Dorsalgie
Affections du rein et des voies urinaires		
	Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale aiguë (IRA)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
	Rare	Asthénie Fièvre Douleur Douleur thoracique
	Très rare	Malaise
Investigations		
	Rare	Dégradation des résultats des tests de la fonction respiratoire

Population pédiatrique

Aucune différence de profil de sécurité d'emploi n'a été constatée entre les populations de patients pédiatriques et adultes traitées par Vantobra.

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

La biodisponibilité systémique de la tobramycine est faible après administration par inhalation. L'enrouement prononcé peut être un des symptômes de surdosage par aérosol.

En cas d'ingestion accidentelle de Vantobra, les risques de toxicité sont peu probables, la tobramycine n'étant que faiblement absorbée au niveau d'un tractus gastro-intestinal non pathologique.

En cas d'administration par inadvertance de Vantobra par voie intraveineuse, des signes et symptômes d'un surdosage de la tobramycine parentérale peuvent survenir, dont des étourdissements, acouphènes, vertiges, perte de l'acuité auditive, détresse respiratoire et/ou bloc neuromusculaire et altération de la fonction rénale.

En cas d'intoxication aiguë, il faut interrompre immédiatement le traitement par Vantobra et évaluer la fonction rénale. Le dosage des concentrations sériques de tobramycine peut être utile pour surveiller un surdosage. En cas de surdosage, il faut tenir compte des interactions médicamenteuses susceptibles de modifier l'élimination de Vantobra ou d'autres médicaments.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens pour usage systémique, antibactériens aminosides.

Code ATC : J01GB01

Mécanisme d'action

La tobramycine est un antibiotique de la famille des aminosides produit à partir de *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 et éventuellement la mort de la cellule. La tobramycine est 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 nébulisés. De ce fait, les concentrations de tobramycine dans les expectorations après le traitement en aérosol doivent être dix à vingt-cinq fois supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour arrêter la croissance de *P. aeruginosa* et permettre une activité bactéricide. Au cours des essais cliniques contrôlés, 97 % des patients recevant une solution nébulisée de tobramycine présentaient dans les expectorations des concentrations égales à dix fois la CMI la plus élevée de *P. aeruginosa* obtenue dans des cultures effectuées chez le patient, et 95 % des patients recevant une solution nébulisée de tobramycine présentaient des concentrations supérieures à 25 fois la CMI la plus élevée.

Sensibilité

En l'absence de concentrations critiques de sensibilité conventionnelles pour l'administration par voie nébulisée, il faut être prudent dans la définition de la sensibilité ou de la non sensibilité des microorganismes à la tobramycine nébulisée.

Au cours d'essais cliniques avec TOBI, la plupart des patients qui présentaient au début du traitement par TOBI des isolats de *P. aeruginosa* pour lesquels la CMI de tobramycine était $<128 \mu\text{g/mL}$ ont eu une amélioration de leur fonction respiratoire après traitement par TOBI. Les patients présentant au début du traitement par TOBI un isolat de *P. aeruginosa* pour lequel la CMI $\geq 128 \mu\text{g/mL}$ ont une probabilité moindre de répondre au traitement. Cependant, au cours des essais contrôlés versus placebo, sept des 13 patients (54 %) ayant acquis sous traitement par TOBI des souches avec une CMI $\geq 128 \mu\text{g/mL}$ ont eu une amélioration de leur fonction respiratoire.

D'après les données *in vitro* et/ou l'expérience issue des études cliniques, la réponse prévisible au traitement par Vantobra de bactéries impliquées dans les infections pulmonaires au cours de la mucoviscidose est la suivante:

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

Les études cliniques avec un schéma d'administration comportant une alternance de périodes de 28 jours avec et sans traitement ont mis en évidence une faible mais nette augmentation des CMI de la tobramycine, l'amikacine et la gentamicine vis-à-vis de souches de *P. aeruginosa* testées. Chaque période supplémentaire de 6 mois de traitement a montré une augmentation similaire à celle observée durant les 6 mois des études contrôlées. Le principal mécanisme de résistance aux aminosides constaté sur les souches de *P. aeruginosa* de patients atteints de mucoviscidose présentant une infection chronique est l'imperméabilité, qui se traduit par une perte de sensibilité à tous les aminosides. Les souches de *P. aeruginosa* de patients atteints de mucoviscidose montraient en outre une résistance adaptative aux aminosides caractérisée par un retour à la sensibilité en l'absence de l'antibiotique.

Autres informations

Il n'a pas été démontré que des patients ayant reçu jusqu'à 18 mois de traitement avec une solution nébulisée de tobramycine avaient un risque accru d'infection par *B. cepacia*, *S. maltophilia* ou *A. xylosoxidans* par rapport aux patients non traités. Des espèces d'*Aspergillus* ont été plus fréquemment retrouvées dans les expectorations des patients traités. Cependant des conséquences cliniques telles que l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA), ont été rarement rapportées et avec une fréquence similaire à celle du groupe contrôle.

Caractéristiques de l'administration par aérosol

Tableau 2 : Données comparatives sur les performances de lots test clinique et de référence : Vantobra/nébuliseur Tolero¹ et TOBI/PARI LC PLUS².

Paramètre de performance/ Combinaison médicament/ dispositif	Vantobra/Tolero	TOBI/PARI LC PLUS
Quantité totale de médicament administrée [mg ± É-T]	96 ± 4,4	101 ± 8,5
Dose respirable < 5 µm [mg ± É-T]	72 ± 6,5	65 ± 7,1
Vitesse de libération du médicament [mg/min]	27 ± 5,0	7 ± 0,9
Diamètre aérodynamique médian en masse [µm ± É-T]	3,8 ± 0,3	3,6 ± 0,4
Écart-type géométrique ± É-T	1,5 ± 0,0	2,3 ± 0,2
Temps de nébulisation [min]	3,9 ± 0,6	15,3 ± 0,6

*Résultats obtenus par simulation respiratoire et mesures à l'impacteur en cascade

¹ raccordé à une unité de commande eBase ou eFlow *rapid*.

² raccordé à un compresseur PARI Boy SX.

Pour Vantobra, la vitesse de libération du médicament est indépendante du profil respiratoire (adultes ou enfants), contrairement au nébuliseur à jet PARI LC PLUS.

Efficacité et sécurité cliniques

Des données limitées issues d'une étude clinique contrôlée portant sur un cycle de traitement ont montré que l'amélioration de la fonction respiratoire s'est maintenue au-dessus de l'état de base pendant la période de 28 jours sans traitement.

Dans l'étude 12012.101, l'amélioration de la fonction pulmonaire (VEMS) prédite par rapport à l'état de base s'est accrue de $8,2 \pm 9,4$ % avec Vantobra et de $4,8 \pm 9,6$ % avec le traitement de référence pendant le premier cycle de traitement, montrant une non-infériorité en termes d'efficacité ($p = 0,0005$). La réduction du nombre d'UFC, considérée comme un indicateur d'éradication de *P. aeruginosa*, était comparable entre Vantobra et le produit de référence.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

L'exposition systémique à la tobramycine après inhalation de Vantobra devrait provenir principalement de la portion inhalée du médicament, la tobramycine n'étant pas absorbée de façon notable lorsqu'elle est administrée par voie orale. L'inhalation de tobramycine nébulisée entraîne des concentrations élevées dans les expectorations et des concentrations plasmatiques faibles.

Des données comparatives sur les administrations par aérosol sont fournies dans le Tableau 2 de la rubrique 5.1.

A la fin d'un cycle d'administration de 4 semaines de Vantobra (170 mg/1,7 ml deux fois par jour) à des patients atteints de mucoviscidose, des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de tobramycine de $1,27 \pm 0,81$ µg/mL ont été atteintes environ une heure après l'inhalation. Les concentrations dans les expectorations ont été plus élevées et plus variables, avec une C_{max} de $1,951 \pm 2,187$ µg/g. Après administration d'une dose unique de Vantobra 170 mg à des volontaires sains, une C_{max} de $1,1 \pm 0,4$ µg/mL a été atteinte après un t_{max} d'environ 4 heures.

Distribution

Moins de 10 % de la tobramycine est liée aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

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

Élimination

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

Après administration intraveineuse, la tobramycine absorbée par voie systémique est éliminée par filtration glomérulaire. La demi-vie d'élimination de la tobramycine systémique est d'environ 2 heures.

Il est probable que la tobramycine non absorbée après administration par inhalation soit éliminée principalement dans les expectorations.

5.3 Données de sécurité préclinique

Sur la base des données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité en administration répétée, de génotoxicité, de cancérogenèse, et de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement embryo-foetal, les principaux risques pour l'homme révèlent une toxicité

rénale et une ototoxicité. Au cours des études de toxicité en administration répétée, il a été montré que les organes cibles de toxicité sont le rein et les fonctions vestibulaires/cochléaires. En général, cette toxicité apparaît à des concentrations systémiques de tobramycine plus élevées que celles pouvant être atteintes par inhalation à la dose clinique recommandée.

Aucune étude de toxicologie sur les fonctions de reproduction n'a été réalisée avec la tobramycine administrée par inhalation.

L'administration sous-cutanée de tobramycine à des doses de 100 mg/kg/jour chez le rat et à la dose maximale tolérée de 20 mg/kg/jour chez le lapin pendant la période d'organogenèse ne s'est pas révélée tératogène. La tératogénicité n'a pu être évaluée à des plus élevées par voie parentérales chez le lapin, car ces doses induisaient une toxicité maternelle et des résorptions fœtales. Sur la base des données disponibles chez l'animal, un risque de toxicité (p. ex., ototoxicité) aux niveaux d'exposition prénatale ne peut être exclu. Administrée par voie sous-cutanée à des doses atteignant 100 mg/kg/jour, la tobramycine n'a pas affecté la fertilité des rats mâles ou femelles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Chlorure de calcium
Sulfate de magnésium
Acide sulfurique (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments dans le nébuliseur.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Le contenu d'une ampoule à dose unique doit être utilisé immédiatement après ouverture (voir rubrique 6.6).

Stabilité après ouverture du sachet : le médicament peut être conservé au maximum 4 semaines s'il est conservé à une température inférieure à 25 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Vantobra est conditionné dans des ampoules en polyéthylène (PE) emballées dans des sachets (8 ampoules par sachet).

L'emballage extérieur contient :

- Une boîte contenant le médicament : 56 ampoules de solution pour inhalation par nébuliseur dans 7 sachets.
- Une boîte contenant le nébuliseur Tolero.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

L'intégralité du contenu d'une ampoule doit être versée dans le réservoir à médicament du nébuliseur Tolero et être administrée par inhalation jusqu'à ce que le réservoir soit vide. Le nébuliseur Tolero peut être utilisé avec une unité de commande eBase ou eTrack. Les paramètres de performance des études de caractérisation de l'administration par aérosol *in vitro*, identiques pour les deux unités de commande.

- La nébulisation doit être réalisée dans une pièce bien ventilée.
- Le nébuliseur doit être maintenu à l'horizontale pendant l'opération.
- Le patient doit être assis, en se tenant en position verticale, pendant l'inhalation. L'inhalation doit être réalisée en respirant normalement, sans interruption.
- Le nébuliseur Tolero doit être nettoyé et désinfecté conformément aux instructions d'utilisation du dispositif.

Vantobra est une solution incolore à jaune clair, mais des variations de couleur peuvent être observées ; cela n'indique pas de perte d'activité si le produit a été conservé conformément aux recommandations.

Vantobra solution est une préparation aqueuse stérile exclusivement destinée à un usage unique. En raison de l'absence d'agents conservateurs, tout le contenu de l'ampoule doit être utilisé immédiatement après ouverture et toute solution non utilisée doit être jetée. Les ampoules ouvertes ne doivent jamais être conservées pour être réutilisées.

Un nouveau nébuliseur Tolero, tel qu'il est contenu dans le médicament, doit être utilisé à chaque cycle de traitement (période de traitement de 28 jours).

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

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Allemagne

Tél. : +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10
Télécopie : +49 (0) 89 – 74 28 46 - 30
E-mail : info@paripharma.com

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

EU/1/18/1350/001

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

Date de première autorisation : 18 février 2019
Date du dernier renouvellement : 15 septembre 2023

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

PARI Pharma GmbH
Lochhamer Schlag 21
82166 Graefelfing
ALLEMAGNE

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicaments soumis à prescription médicale.

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

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité 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.>

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 12 mois suivant l'autorisation.

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 réalisera les activités 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.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vantobra 170 mg solution pour inhalation par nébuliseur.
Tobramycine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque ampoule de 1,7 ml contient 170 mg de tobramycine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : chlorure de sodium, chlorure de calcium, sulfate de magnésium, Eau pour préparations injectables,
acide sulfurique et hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

L'emballage contient

- Une boîte avec : 56 ampoules de solution pour inhalation par nébuliseur dans 7 sachets.
- Une boîte contenant un nébuliseur Tolero.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice de Vantobra et les instructions d'utilisation du nébuliseur Tolero avant utilisation.

Voie inhalée

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

À conserver au réfrigérateur

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

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Allemagne

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

EU/1/18/1350/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Vantobra 170 mg

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

BOÎTE INTÉRIEURE CONTENANT LE MÉDICAMENT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vantobra 170 mg solution pour inhalation par nébuliseur.
Tobramycine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque ampoule de 1,7 ml contient 170 mg de tobramycine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : chlorure de sodium, chlorure de calcium, sulfate de magnésium, Eau pour préparations injectables, acide sulfurique et hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

L'emballage contient 56 ampoules de solution pour inhalation par nébuliseur dans 7 sachets.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice de Vantobra et les instructions d'utilisation du nébuliseur Tolero avant utilisation.

Voie inhalée

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

À conserver au réfrigérateur.

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

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Allemagne

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

EU/1/18/1350/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Vantobra 170 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

SACHET

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vantobra 170 mg solution pour inhalation par nébuliseur.

Tobramycine.

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque ampoule de 1,7 ml contient 170 mg de tobramycine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : chlorure de sodium, chlorure de calcium, sulfate de magnésium, Eau pour préparations injectables, acide sulfurique et hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Contient 8 ampoules.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice de Vantobra et les instructions d'utilisation du nébuliseur Tolero avant utilisation.

Voie inhalée.

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

À conserver au réfrigérateur

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

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Allemagne

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

EU/1/18/1350/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

AMPOULE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vantobra 170 mg solution pour inhalation par nébuliseur
Tobramycine
Voie inhalée

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

PARI Pharma GmbH

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Vantobra 170 mg solution pour inhalation par nébuliseur Tobramycine

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser 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 Vantobra et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Vantobra ?
3. Comment utiliser Vantobra ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Vantobra ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Vantobra et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Vantobra ?

Vantobra contient un antibiotique appelé la tobramycine, qui appartient à une famille d'antibiotiques appelés aminosides.

Dans quel cas Vantobra est-il utilisé ?

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

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie infectant fréquemment les poumons des patients atteints de mucoviscidose à un moment ou à un autre de leur vie. Si l'infection n'est pas contrôlée correctement, elle continuera à altérer les poumons entraînant des difficultés respiratoires supplémentaires.

Comment Vantobra fonctionne-t-il ?

Lorsque vous inhalez Vantobra, l'antibiotique arrive directement dans vos poumons pour lutter contre les bactéries responsables de l'infection. Il agit en perturbant la production des protéines dont les bactéries ont besoin pour fabriquer leur paroi cellulaire, ce qui endommage les bactéries et finit par les tuer.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Vantobra ?

N'utilisez jamais Vantobra :

- si vous êtes allergique (hypersensibilité) à la tobramycine, à un autre antibiotique de la famille des aminosides ou à l'un des autres composants de Vantobra (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous êtes dans cette situation, parlez-en à votre médecin avant d'utiliser Vantobra.

Avertissements et précautions

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

- problèmes auditifs (y compris bourdonnements d'oreille et étourdissements) ;
- problèmes de reins ;
- 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 (faiblesse musculaire) ou la maladie de Parkinson.

Si vous êtes dans l'une de ces situations, parlez-en à votre médecin avant d'utiliser Vantobra.

Si vous avez des problèmes auditifs ou rénaux, votre médecin peut pratiquer des prises de sang pour surveiller la quantité de Vantobra dans votre organisme.

Si vous ou des membres de votre famille maternelle êtes atteints d'une maladie mitochondriale (une maladie génétique liée à des mutations mitochondriales) ou d'une perte auditive due aux antibiotiques, il est conseillé d'en informer votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Certaines mutations mitochondriales peuvent vous exposer à un risque plus élevé de perte de l'audition avec ce médicament. Votre médecin peut vous recommander de procéder à des tests génétiques avant l'administration de Vantobra.

Les médicaments inhalés peuvent entraîner une oppression thoracique due à un rétrécissement des voies aériennes, et ceci peut arriver avec Vantobra. Votre médecin peut vous demander d'utiliser d'autres médicaments appropriés pour dilater les voies aériennes avant d'utiliser Vantobra.

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

Si vous prenez également de la tobramycine ou un autre antibiotique de la famille des aminosides administré par injection, le risque d'effets indésirables pourrait être accru et votre médecin procédera à une surveillance appropriée.

Enfants

Ce médicament n'est pas destiné à être utilisé chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

Autres médicaments et Vantobra

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance.

Vous ne devez pas prendre les médicaments suivants pendant que vous utilisez Vantobra :

- le furosémide, un diurétique (médicament faisant uriner) ;
- d'autres médicaments possédant des propriétés diurétiques, comme l'urée ou le mannitol ;
- d'autres médicaments qui peuvent avoir des effets nocifs sur les reins ou l'audition :
 - amphotéricine B, céfalotine, polymyxines (utilisées pour traiter les infections microbiennes), ciclosporine, tacrolimus (utilisés pour réduire l'activité du système immunitaire). Ces médicaments peuvent avoir des effets nocifs sur les reins.
 - les dérivés du platine tels que le carboplatine et le cisplatine (utilisés pour traiter certaines formes de cancer). Ces médicaments peuvent altérer les reins ou l'audition.

Les médicaments suivants peuvent augmenter les risques d'apparition d'effets nocifs s'ils vous sont donnés pendant que vous prenez de la tobramycine ou un autre antibiotique de la famille des aminosides administré par injection :

- 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 cités ci-dessus, discutez-en avec votre médecin avant d'utiliser Vantobra.

Vous ne devez pas mélanger ou diluer Vantobra avec un autre médicament dans votre nébuliseur Tolero conditionné avec Vantobra.

Si vous prenez plusieurs traitements différents pour la mucoviscidose, prenez-les dans l'ordre suivant :

1. Traitement bronchodilatateur, comme le salbutamol.
2. Kinésithérapie respiratoire.
3. Autres médicaments inhalés.
4. Vantobra.

Veillez en outre faire vérifier cet ordre par votre médecin.

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 avant d'utiliser 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, en provoquant par exemple une surdité et des problèmes au niveau des reins.

Si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Vantobra altère votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

3. Comment utiliser Vantobra ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

La dose recommandée est de deux ampoules par jour (une le matin et une le soir) pendant 28 jours.

- La dose est identique pour tous les patients âgés de 6 ans et plus.
- Inhalez par la bouche l'ensemble du contenu d'une ampoule le matin et d'une ampoule le soir au moyen du nébuliseur Tolero.
- Il est préférable que l'intervalle entre les doses soit aussi proche que possible de 12 heures, mais il ne peut en aucun cas être inférieur à 6 heures.
- Après avoir pris votre médicament pendant 28 jours, vous faites une pause de 28 jours pendant laquelle vous n'inhalez pas Vantobra. Après l'interruption, vous commencez alors un nouveau cycle (voir illustration).
- Il est important de bien respecter l'utilisation du médicament deux fois par jour pendant les 28 jours de votre traitement, et de respecter le cycle de 28 jours avec traitement suivi de 28 jours sans traitement.

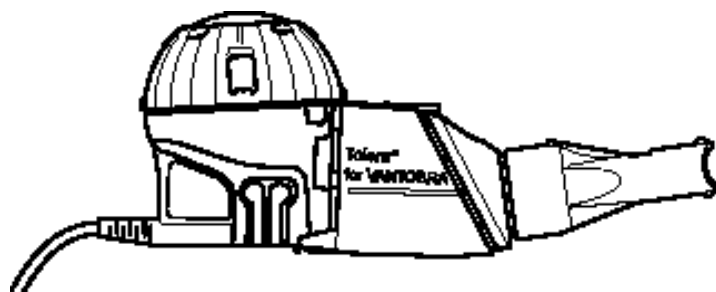
PERIODE DE TRAITEMENT PAR Vantobra	PERIODE SANS TRAITEMENT PAR Vantobra
Utilisez Vantobra deux fois par jour, pendant 28 jours	Ne prenez pas Vantobra pendant les 28 jours suivants

Répétez le cycle

Continuez cette administration cyclique de Vantobra aussi longtemps que votre médecin le jugera nécessaire. Si vous avez des questions sur la durée d'utilisation de Vantobra, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien.

Préparation de Vantobra pour inhalation

- Utilisez Vantobra uniquement avec le nébuliseur Tolero représenté ci-dessous pour garantir l'inhalation de la dose correcte. N'utilisez pas le nébuliseur Tolero avec d'autres médicaments.
- Lisez les instructions d'utilisation fournies avec le nébuliseur avant usage.



- Assurez-vous de disposer d'une unité de commande eTrack ou eBase à laquelle raccorder le nébuliseur Tolero. L'unité de commande nécessaire peut vous être prescrite par votre médecin ou être achetée séparément.
- Lavez-vous soigneusement les mains avec de l'eau et du savon.
- Retirez une ampoule de Vantobra du sachet en aluminium juste avant l'inhalation.
- Conservez le reste du médicament réfrigéré dans la boîte d'origine.
- Disposez toutes les pièces de votre nébuliseur Tolero sur une serviette en papier ou en tissu propre et sèche. Vérifiez que le nébuliseur se trouve sur une surface plane et stable.
- Montez le nébuliseur Tolero conformément aux illustrations des instructions d'utilisation correspondantes.
- Maintenez l'ampoule à la verticale et tapotez-la avant d'en détacher l'extrémité supérieure par torsion pour éviter les éclaboussures. Videz le contenu d'une ampoule dans le réservoir à médicament du nébuliseur.
- Pour commencer le traitement, asseyez-vous, en vous tenant en position verticale, dans une pièce bien ventilée. Maintenez le nébuliseur horizontalement et respirez normalement par la bouche. Ne respirez pas par le nez. Continuez d'inhaler et d'expirer calmement jusqu'à la fin du traitement. Lorsque l'ensemble du médicament aura été administré, vous entendrez la tonalité de « fin de traitement ».
- Si vous devez interrompre le traitement pour quelque raison que ce soit, appuyez sur le bouton On/Off et maintenez-le enfoncé pendant une seconde complète. Pour redémarrer le traitement, appuyez une nouvelle fois sur le bouton On/Off en le maintenant enfoncé pendant une seconde complète.
- Le nébuliseur Tolero doit être nettoyé et désinfecté conformément aux instructions d'utilisation du dispositif.

- Un nouveau nébuliseur Tolero, tel qu'il est conditionné avec le médicament, doit être utilisé à chaque cycle de traitement (période de traitement de 28 jours).

N'utilisez pas un autre nébuliseur non testé afin de ne pas modifier la quantité de médicament atteignant les poumons, ce qui pourrait compromettre l'efficacité du médicament et sa sécurité.

Si vous avez utilisé plus de Vantobra que vous n'auriez dû

Si vous inhalez une trop grande quantité de Vantobra, vous pourrez avoir un fort enrouement de la voix. Prévenez votre médecin dans les plus brefs délais. Si vous avalez Vantobra, il est peu probable que cette ingestion vous provoque des problèmes importants, la tobramycine n'étant que faiblement absorbée à partir de l'estomac ; ne vous inquiétez pas, mais prévenez votre médecin le plus rapidement possible.

Si vous oubliez d'utiliser Vantobra

Si vous oubliez d'utiliser Vantobra et qu'il reste au moins 6 heures avant l'administration de la dose suivante, prenez la dose dès que possible. Sinon, attendez la prochaine dose. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Vantobra

N'arrêtez pas d'utiliser Vantobra, sauf si votre médecin vous le recommande, parce que votre infection pulmonaire pourrait ne pas être suffisamment contrôlée et pourrait s'aggraver.

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.

Certains effets indésirables peuvent être graves

- Oppression thoracique accompagnée de difficultés respiratoires (rare, touchant jusqu'à 1 personne sur 1 000).
- Réactions allergiques, dont urticaire et démangeaisons (très rares, touchant jusqu'à 1 personne sur 10 000).
- Faible volume d'urine, vomissements, confusion et gonflement des jambes, des chevilles ou des pieds, pouvant être les signes d'une diminution soudaine de la fonction rénale (fréquence indéterminée).

Si vous présentez l'un de ces symptômes, arrêtez d'utiliser Vantobra et prévenez immédiatement votre médecin.

Les personnes atteintes de mucoviscidose présentent de nombreux symptômes de la maladie. Ils peuvent quand même survenir pendant l'utilisation de Vantobra, mais ils ne devraient pas être aussi fréquents ou plus sévères qu'avant le traitement.

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

Les autres effets indésirables peuvent inclure:

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Essoufflement.
- Altération de la voix (enrouement).
- Toux accrue.
- Maux de gorge.

Rares (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- Laryngite (inflammation du larynx provoquant une altération de la voix, des maux de gorge et des difficultés à avaler).
- Perte de voix.
- Maux de tête, faiblesse.
- Saignements de nez, nez qui coule.
- Bourdonnements d'oreilles (habituellement transitoires), perte de l'audition, étourdissements.
- Crachats de sang, expectorations plus abondantes que d'habitude, gêne thoracique, asthme, fièvre.
- Troubles du goût, nausées, ulcères dans la bouche, vomissements, perte d'appétit.
- Éruption cutanée.
- Douleur thoracique ou douleur généralisée.
- Dégradation des résultats des tests de la fonction respiratoire.

Très rares (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- Infections dues à un champignon au niveau de la bouche ou de la gorge, comme la candidose.
- Gonflement des ganglions lymphatiques.
- Somnolence.
- Douleur au niveau des oreilles, problèmes d'oreilles.
- Hyperventilation, faibles taux d'oxygène dans le sang, sinusite.
- Diarrhée, douleur à et autour de l'estomac.
- Pustules et papules rouges sur la peau.
- Urticaire, démangeaisons.
- Douleur dans le dos.
- Sensation générale de malaise.

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 Vantobra ?

Tenez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'ampoule, le sachet ou la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Si vous ne disposez pas d'un réfrigérateur (comme lors du transport de votre médicament), le médicament (même si les sachets sont ouverts) peut être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C pendant 4 semaines au maximum. Si le produit a été conservé à température ambiante pendant plus de 4 semaines, il doit être éliminé.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez qu'il est devenu trouble ou si des particules sont visibles dans la solution.

Ne conservez jamais une ampoule ouverte. Une fois ouverte, une ampoule doit être utilisée immédiatement et tout produit restant doit être éliminé.

Ne jetez aucun médicament 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 Vantobra

- La substance active est la tobramycine. Une ampoule contient 170 mg de tobramycine en dose unique.
- Les autres composants (excipients) sont : chlorure de sodium, chlorure de calcium, sulfate de magnésium, eau pour préparations injectables, acide sulfurique et hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH.

Qu'est-ce que Vantobra et contenu de l'emballage extérieur

Vantobra solution pour inhalation par nébuliseur est conditionné dans une ampoule prête à l'emploi.

Vantobra est une solution incolore à jaune clair prenant parfois une teinte jaune plus foncé. Ceci n'affecte pas l'efficacité de Vantobra, pour autant que les instructions de conservation aient été respectées.

Les ampoules sont emballées par huit dans des sachets prévus pour quatre jour de traitement.

Vantobra contient un nébuliseur Tolero. Il est conditionné dans un emballage renfermant deux boîtes intérieures, une contenant le médicament (56 ampoules de solution pour inhalation par nébuliseur dans 7 sachets) et une contenant le nébuliseur. Un emballage est suffisant pour un cycle de traitement de 28 jours.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

PARI Pharma GmbH
Moosstrasse 3
D-82319 Starnberg
Allemagne

Tél. : +49 (0) 89 – 74 28 46 - 10
Télécopie : +49 (0) 89 – 74 28 46 30
E-mail : info@paripharma.com

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>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

ANNEXE IV

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur le PSUR concernant la tobramycine (solution pour inhalation par nébuliseur) (produit faisant l'objet d'une autorisation centralisée uniquement), les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Compte tenu des données disponibles dans la littérature sur la néphrotoxicité, y compris dans certains cas une relation temporelle étroite et un déchallenge positif, le PRAC considère qu'il existe au moins une possibilité raisonnable d'une relation causale entre la tobramycine (solution pour inhalation par nébuliseur) (produit faisant l'objet d'une autorisation centralisée uniquement) et l'insuffisance rénale aiguë (IRA).

Le PRAC en a conclu que les informations relatives aux médicaments contenant de la tobramycine (solution pour inhalation par nébuliseur) (produit faisant l'objet d'une autorisation centralisée uniquement) doivent être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques concernant la tobramycine (solution pour inhalation par nébuliseur) (produit faisant l'objet d'une autorisation centralisée uniquement), le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de la tobramycine (solution pour inhalation par nébuliseur) (produit faisant l'objet d'une autorisation centralisée uniquement) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées aux termes des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.