|  |  |
| --- | --- |
| Tobramycine  | **EFFETS INDÉSIRABLES** [(début page)](#pub)  |

***Résumé du profil de sécurité d'emploi :***

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés dans l'étude clinique principale de sécurité contrôlée, avec Tobramycine versus comparateur actif (Tobi, solution de tobramycine pour inhalation par nébuliseur) chez des patients atteints de mucoviscidose présentant une infection à Pseudomonas aeruginosa ont été une toux, des troubles pulmonaires, une toux productive, une fièvre, une dyspnée, des douleurs oropharyngées et une dysphonie.

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

Aucune donnée de sécurité à long terme n'est disponible pour Tobramycine (cf également les rubriques Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).

Les effets indésirables rapportés avec Tobramycine 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 :*

Au total, 395 patients atteints de mucoviscidose présentant une infection à Pseudomonas aeruginosa ont été traités par Tobramycine deux fois par jour dans les 2 études de phase III contrôlées : 308 dans l'étude principale de sécurité d'emploi contrôlée versus comparateur actif (Tobi, tobramycine 300 mg/5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur) et 87 dans une étude d'efficacité contrôlée versus placebo. Sur les 395 patients, 68 étaient âgés de 6 à 12 ans, 108 étaient âgés de 13 à 19 ans et 219 étaient âgés de 20 ans ou plus.

Dans le groupe Tobramycine des études, Tobramycine a été administré sur 3 cycles de traitement (24 semaines). Un cycle consiste en 28 jours de traitement suivis de 28 jours sans traitement.

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 est également fournie pour chaque effet indésirable selon la convention suivante : très fréquent (>= 1/10), fréquent (>= 1/100, < 1/10), peu fréquent (>= 1/1000, < 1/100), rare (>= 1/10 000, < 1/1000), 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  |
| *Classe de systèmes d'organes*Effets indésirables  | Catégorie de fréquence  |
| *Affections de l'oreille et du labyrinthe*  |
| Perte auditive  | Fréquent  |
| Acouphènes  | Fréquent  |
| *Affections vasculaires*  |
| Hémoptysie  | Très fréquent  |
| Épistaxis  | 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  |
| *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*  |
| Éruption cutanée  | Fréquent  |
| *Affections musculosquelettiques, osseuses et systémiques*  |
| Douleur thoracique musculosquelettique  | Fréquent  |
| *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*  |
| Fièvre  | Très fréquent  |

*Description de certains effets indésirables :*

La toux a été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté dans les 2 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. 4 patients du groupe traité par Tobramycine ont présenté une diminution significative de l'audition, qui a été transitoire chez 3 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 Tobramycine plus souvent que ceux traités par la solution pour inhalation par nébuliseur (Tobi) ; 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 2 formes pharmaceutiques.