

**MENTIONS LEGALES A MAXIMA**

**TOBI 300 mg/ 5 ml**  
**Solution pour inhalation par nébuliseur**  
**(tobramycine)**

**FORMES ET PRÉSENTATIONS**

*Solution pour inhalation par nébuliseur (solution claire, légèrement jaune) à 300 mg/5 ml :*  
 Boîte de 56 ampoules unidoses de 5 ml (en polyéthylène de basse densité) réparties en 4 poches en film métallisé scellés contenant chacune 14 ampoules sur un plateau en plastique.

**COMPOSITION**

	<i>p ampoule</i>
Tobramycine (DCI)	300 mg

*Excipients :* chlorure de sodium, eau ppi, acide sulfurique et hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).

**DONNÉES CLINIQUES****Indications thérapeutiques**

Traitement au long cours des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus.  
 Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

**Posologie et mode d'administration****Posologie :**

Tobi s'administre par inhalation et non par voie parentérale.

La dose recommandée chez l'adulte et l'enfant est d'une ampoule deux fois par jour pendant 28 jours. L'intervalle entre les doses doit être le plus proche possible de 12 heures et ne pas être inférieur à 6 heures. Après 28 jours de traitement, le patient doit l'interrompre pendant les 28 jours suivants. Des cycles de 28 jours de traitement actif suivis de 28 jours sans traitement seront maintenus.

Le dosage n'a pas à être ajusté en fonction du poids. Tous les patients reçoivent une ampoule de Tobi (300 mg de tobramycine) deux fois par jour.

Les essais cliniques contrôlés, réalisés sur une période de 6 mois selon le schéma d'administration mentionné ci-dessus, ont montré que l'amélioration de la fonction pulmonaire est maintenue au-dessus de l'état de base pendant les périodes de 28 jours sans traitement.

Schéma d'administration de Tobi au cours des essais cliniques contrôlés :

Cycle 1, 2 et 3 (identiques)	
28 jours	28 jours

Tobi 300 mg 2 fois par jour en plus des soins habituels	Soins habituels
---------------------------------------------------------	-----------------

Coût de traitement journalier : 79,41 €

La tolérance et l'efficacité ont été évaluées au cours d'essais contrôlés en ouvert sur une période de 96 semaines (12 cycles) ; elles n'ont cependant pas été étudiées chez les patients âgés de moins de 6 ans, les patients ayant un volume expiratoire maximum-seconde (VEMS) < 25 % ou > 75 %, ou les patients infectés par *Burkholderia cepacia*.

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans le domaine de la mucoviscidose. Le traitement par Tobi doit être poursuivi de manière cyclique aussi longtemps que le médecin considère qu'il existe un bénéfice clinique pour le patient. En cas de détérioration évidente de la fonction pulmonaire, on envisagera un traitement anti-pseudomonal additionnel. Les essais cliniques ont montré qu'une résistance *in vitro* à la tobramycine ne signifiait pas une absence de bénéfice clinique.

### **Mode d'administration :**

L'ampoule doit être vidée dans le nébuliseur et administrée par inhalation en 15 minutes environ, à l'aide d'un nébuliseur à main réutilisable Pari LC Plus, équipé d'un compresseur approprié. Les compresseurs appropriés sont ceux qui, fixés sur un nébuliseur Pari LC Plus, fournissent un débit de 4 à 6 l/min et/ou une contre-pression de 110 à 217 kPa. Pour l'utilisation et l'entretien du nébuliseur, suivre les instructions du fabricant.

Tobi doit être inhalé par le patient en position assise ou debout en respirant normalement au travers de la pièce buccale du nébuliseur. Des pinces nasales peuvent aider le patient à respirer par la bouche. Le patient doit continuer sa kinésithérapie respiratoire habituelle. L'usage de bronchodilatateurs appropriés doit être poursuivi tant que cela paraît nécessaire. Lorsqu'un patient reçoit plusieurs traitements respiratoires différents, il est recommandé d'observer l'ordre suivant : bronchodilatateur, kinésithérapie respiratoire, autres médicaments en inhalation et enfin Tobi.

### **Dose quotidienne maximale tolérée :**

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

### **Contre-indications**

L'administration de Tobi est contre-indiquée chez les sujets présentant une hypersensibilité connue à un aminoside.

### **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### **Mises en garde générales :**

Pour tout renseignement sur la grossesse et l'allaitement : cf. Grossesse et allaitement.

Tobi doit être administré avec précaution en cas de troubles rénaux, auditifs, vestibulaires ou neuromusculaires connus ou suspectés ou d'hémoptyisie sévère récente.

La concentration sérique de la tobramycine doit être uniquement obtenue à partir d'une ponction veineuse et non à partir d'une piqûre du doigt (prick test), qui n'est pas une méthode de dosage validée. Il a été observé qu'une contamination de la peau des doigts lors de la préparation et de la nébulisation de Tobi est susceptible d'induire une fausse augmentation des

concentrations sériques de ce médicament. Cette contamination ne peut être complètement évitée par un lavage des mains précédant le prélèvement.

*Bronchospasme :*

L'inhalation de médicaments est susceptible de provoquer un bronchospasme, des cas ont été rapportés avec la tobramycine nébulisée. La première dose de Tobi doit être administrée sous surveillance, avec utilisation d'un bronchodilatateur avant la nébulisation si cela fait partie du traitement habituel du patient. Le volume expiratoire maximum-seconde (VEMS) sera mesuré avant et après la nébulisation. En cas d'apparition d'un bronchospasme induit par le traitement chez un patient ne recevant pas de bronchodilatateur, répéter le test à un autre moment en utilisant un bronchodilatateur. L'apparition d'un bronchospasme au cours d'un traitement par bronchodilatateur peut être le signe d'une réaction allergique. Si une réaction allergique est suspectée, le traitement par Tobi doit être interrompu. Tout bronchospasme doit faire l'objet d'un traitement médical approprié.

*Troubles neuromusculaires :*

Tobi doit être utilisé avec de grandes précautions chez les patients présentant des troubles neuromusculaires tels que la maladie de Parkinson ou d'autres pathologies caractérisées par une myasthénie (y compris la myasthénie grave), puisque les aminosides peuvent aggraver la faiblesse musculaire en raison de leur effet curarisant sur les fonctions neuromusculaires.

*Néphrotoxicité :*

Bien que les aminosides par voie parentérale soient connus pour leur néphrotoxicité, les essais cliniques réalisés avec Tobi n'ont révélé aucun effet de ce type. Le produit doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des troubles connus ou suspectés de la fonction rénale et les concentrations sériques de tobramycine doivent être surveillées. Les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère avec une créatinine sérique > 2 mg/dl (176,8 µmol/l) n'ont pas été inclus dans les essais cliniques.

La pratique clinique actuelle suggère d'évaluer la fonction rénale initiale. Les taux d'urée et de créatinine doivent ensuite être mesurés au bout de 6 cycles complets de traitement par Tobi (180 jours de traitement par aminosides nébulisés). S'il existe des preuves de néphrotoxicité, tout traitement à base de tobramycine doit être interrompu jusqu'à ce que les concentrations sériques redeviennent inférieures à 2 µg/ml. Le traitement par Tobi pourra alors être repris si le médecin le souhaite. Les patients recevant un traitement parentéral concomitant par aminosides doivent faire l'objet d'une surveillance clinique appropriée en raison du risque de toxicité cumulée.

*Ototoxicité :*

Une ototoxicité, se manifestant sous forme d'une toxicité auditive et vestibulaire, a été constatée lors de l'administration d'aminosides par voie parentérale. La toxicité vestibulaire peut prendre la forme de vertiges, d'ataxie ou d'étourdissements. Les essais cliniques contrôlés réalisés avec Tobi n'ont révélé aucun cas de toxicité auditive, les patients n'ayant pas rapporté de perte auditive et les résultats des examens audiométriques étant restés normaux. Les essais menés en ouvert et l'expérience après commercialisation ont montré que des pertes auditives avaient été observées chez des patients ayant bénéficié d'un traitement par aminosides intraveineux prolongé antérieur ou concomitant à Tobi. Le médecin doit tenir compte des risques de toxicités vestibulaire et cochléaire induits par les aminosides et mettre en oeuvre une évaluation appropriée de la fonction auditive pendant toute la durée du traitement par Tobi. Chez les 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 Tobi. L'apparition d'acouphènes doit faire l'objet d'une attention particulière étant donné qu'ils sont un prodrome d'ototoxicité. Si un patient se plaint d'acouphènes ou de perte auditive pendant le traitement par aminosides, le médecin devra envisager un examen de l'audition. Les patients recevant un traitement parentéral concomitant par aminosides doivent faire l'objet d'une surveillance clinique appropriée en raison du risque de toxicité cumulée.

*Hémoptysie :*

L'inhalation de solutions nébulisées est susceptible d'induire une toux réflexe. L'utilisation de Tobi 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.

*Résistance :*

Au cours des essais cliniques à partir d'isolats de *P. aeruginosa*, il a été montré une augmentation de la concentration minimale inhibitrice des aminosides pour quelques patients sous Tobi. Il existe un risque théorique que les patients traités par tobramycine inhalée développent des souches de *P. aeruginosa* résistantes à la tobramycine intraveineuse (cf. Propriétés pharmacodynamiques).

### **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Lors des essais cliniques, il a été montré que le profil des effets indésirables était similaire à celui du groupe contrôle chez les patients traités de façon concomitante par Tobi et par dornase alfa,  $\beta$ -agonistes, corticostéroïdes par inhalation et/ou autres antibiotiques anti-pseudomonas par voie orale ou parentérale.

L'administration concomitante et/ou séquentielle de Tobi avec d'autres médicaments pouvant entraîner des effets néphrotoxiques ou ototoxiques est à éviter. Certains diurétiques sont susceptibles d'accroître la toxicité des aminosides par modification des concentrations d'antibiotiques dans le sérum et les tissus. Tobi ne doit pas être administré de façon concomitante avec le furosémide, l'urée ou le mannitol.

D'autres médicaments sont susceptibles d'augmenter le potentiel toxique des aminosides administrés par voie parentérale :

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

### **Grossesse et allaitement**

Tobi ne doit être administré ni pendant la grossesse ni au cours de l'allaitement, sauf si le bénéfice escompté pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus, le nouveau-né ou le nourrisson.

**Grossesse :**

Il n'y a pas de données suffisantes concernant l'utilisation de la tobramycine administrée par inhalation chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet tératogène de la tobramycine (cf. Données de sécurité précliniques). Cependant, les aminosides peuvent être néfastes pour le fœtus (par exemple surdité congénitale) lorsque des concentrations systémiques élevées sont atteintes chez la femme enceinte. En cas d'utilisation de Tobi pendant la grossesse, ou si une grossesse survient en cours de traitement par Tobi, la patiente doit être informée des risques encourus par le fœtus.

### **Allaitement :**

La tobramycine administrée par voie systémique est excrétée dans le lait maternel.

Lors d'une administration de Tobi, il n'y a pas de données suffisantes pour définir le passage de la tobramycine dans le lait maternel. En raison de l'ototoxicité et de la néphrotoxicité de la tobramycine chez le nouveau-né et le nourrisson, il faudra soit arrêter l'allaitement, soit interrompre le traitement par Tobi.

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

Au vu des effets indésirables rapportés, aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'est attendu.

### **Effets indésirables**

Au cours des essais cliniques, l'altération de la voix et les acouphènes sont les seuls effets indésirables rapportés par un nombre significativement supérieur de patients traités par Tobi : groupe Tobi 13 % *versus* groupe contrôle 7 % et groupe Tobi 3 % *versus* groupe contrôle 0 %, respectivement. Ces épisodes d'acouphènes ont été transitoires et ont disparu sans qu'il ait été nécessaire d'interrompre le traitement par Tobi, sans perte définitive d'audition constatée sur audiogramme. Les risques d'acouphènes n'ont pas augmenté au cours des cycles d'administration par Tobi.

D'autres effets indésirables (dont certains sont des conséquences habituelles de la maladie sous-jacente) n'ont pu être exclus en raison d'une possible relation de cause à effet avec Tobi : décoloration des expectorations, infection des voies respiratoires, myalgie, polype nasal et otite moyenne.

Après commercialisation, les effets indésirables ont été rapportés aux fréquences suivantes :

Effets généraux :

- Rare : douleur thoracique, asthénie, fièvre, maux de tête, douleur.
- Très rare : douleur abdominale, infection fongique, malaise, douleur dorsale, réactions allergiques incluant urticaire et prurit.

Système digestif :

- Rare : nausée, anorexie, ulcération de la bouche, vomissements.
- Très rare : diarrhée, candidose buccale.

Sang et système lymphatique :

- Très rare : lymphadénopathie.

Systeme nerveux :

- Rare : étourdissements.
- Très rare : somnolence.

Systeme respiratoire :

- Peu fréquent : altération de la voix (incluant enrrouements), dyspnée, augmentation de la toux, pharyngite.
- Rare : bronchospasme, oppression thoracique, toux, essoufflement, troubles pulmonaires, augmentation des expectorations, hémoptysie, diminution de la fonction pulmonaire, laryngite, épistaxis, rhinite, asthme.
- Très rare : hyperventilation, hypoxie, sinusite.

Organes sensoriels :

- Rare : acouphènes, modification du goût, perte auditive, aphonie.
- Très rare : troubles auriculaires, douleurs auriculaires.

Peau et annexes :

- Rare : rash.

Les essais menés en ouvert et l'expérience après commercialisation ont montré que des pertes auditives avaient été observées chez des patients ayant bénéficié de traitement par aminosides intraveineux prolongé, antérieur ou concomitant à Tobi (cf Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Des réactions d'hypersensibilité, d'ototoxicité et de néphrotoxicité ont été associées à l'administration par voie parentérale d'aminosides (cf. Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

### **Surdosage**

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

En cas d'ingestion accidentelle de Tobi, 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 Tobi par voie intraveineuse, les signes et les symptômes d'un surdosage parentéral de tobramycine possibles peuvent survenir : étourdissements, acouphènes, vertiges, perte de l'acuité auditive, détresse respiratoire et/ou blocage neuromusculaire et altération de la fonction rénale.

En cas d'intoxication aiguë, il faut interrompre immédiatement le traitement par Tobi et évaluer la fonction rénale. Le dosage des concentrations sériques de tobramycine peut être utile pour contrôler l'état du patient lors d'un surdosage. En cas de surdosage, il faut tenir compte des interactions médicamenteuses possibles, susceptibles de modifier l'élimination de

Tobi ou d'autres médicaments.

## PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### Propriétés pharmacodynamiques

AMINOSIDES ANTIBIOTIQUES - J01GB01.

#### *Généralités :*

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.

#### *Limites de sensibilité :*

Les limites de sensibilité déterminées pour l'administration parentérale de tobramycine ne conviennent pas pour l'administration par aérosol du médicament. 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 en aérosol dans les expectorations doivent être respectivement 10 et 25 fois supérieures aux CMI (concentrations minimales inhibitrices) pour arrêter la croissance de *P. aeruginosa* et permettre une activité bactéricide. Au cours des essais cliniques contrôlés, 97 % des patients recevant Tobi présentaient dans les expectorations des concentrations égales à 10 fois la CMI la plus élevée de *P. aeruginosa* obtenue et 95 % présentaient des concentrations supérieures à 25 fois la CMI la plus élevée. Pour la majorité des patients dont les souches cultivées présentaient des valeurs de CMI supérieures à la limite de sensibilité parentérale, un bénéfice clinique a tout de même été obtenu.

#### *Sensibilité :*

En l'absence de limites de sensibilité conventionnelles pour l'administration par nébulisation, il faut être prudent lors de la définition de la sensibilité ou insensibilité de l'organisme à la tobramycine par nébulisation.

Au cours d'essais cliniques avec Tobi, les patients ayant, au début du traitement par Tobi, une CMI < 128 µg/ml à la tobramycine vis-à-vis de *P. aeruginosa*, ont eu une amélioration de leur fonction pulmonaire après traitement. Les patients ayant, au début du traitement par Tobi, une CMI ≥ 128 µg/ml vis-à-vis de *P. aeruginosa*, ont une probabilité moindre de répondre au traitement. Cependant, au cours des essais contrôlés versus placebo, 7 patients sur 13 (54 %) ayant acquis, sous traitement, des souches avec une CMI ≥ 128 µg/ml, ont eu une amélioration de leur fonction pulmonaire après traitement.

Le spectre établi à partir des données *in vitro* et/ou cliniques pour les bactéries impliquées dans les infections pulmonaires au cours de la mucoviscidose est le suivant :

- Espèces sensibles : *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*.
- Espèces résistantes : *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes xylosoxidans*.

Les essais cliniques avec Tobi ont mis en évidence une faible mais nette augmentation des concentrations minimales inhibitrices de la tobramycine, de l'amikacine et de la gentamicine sur les souches de *P. aeruginosa*. Chaque période supplémentaire de 6 mois de traitement a montré une augmentation similaire à celle observée durant les 6 mois de l'étude contrôlée. Le principal mécanisme de résistance aux aminosides constaté sur les souches de *P. aeruginosa* sur des patients atteints de mucoviscidose et souffrant d'infection chronique est l'imperméabilité, qui se traduit par une perte de sensibilité à tous les aminosides. On a observé également sur les souches de *P. aeruginosa* provenant de patients mucoviscidosiques, une résistance aux aminosides caractérisée par un retour à la sensibilité en l'absence de l'antibiotique.

*Autres informations :*

Il n'a pas été démontré que les patients traités par Tobi pendant 18 mois avaient un risque accru d'infection par *B. cepacia*, *S. maltophilia* ou *A. xylosoxidans*, par rapport aux patients ne recevant pas Tobi. Des espèces d'aspergillus ont été plus fréquemment retrouvées dans les expectorations des patients sous Tobi ; cependant, des conséquences cliniques telles que l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) ont été rarement rapportées et avec une fréquence similaire à celle du groupe contrôle.

### **Propriétés pharmacocinétiques**

*Absorption et distribution :*

- Concentrations dans les expectorations : 10 minutes après l'inhalation de la première dose de 300 mg de Tobi, la concentration moyenne de tobramycine dans les expectorations était de 1237 µg/g (de 35 à 7414 µg/g). La tobramycine ne s'accumule pas dans les expectorations ; après 20 semaines de traitement par Tobi, la concentration moyenne de tobramycine dans les expectorations, 10 minutes après l'inhalation, était de 1154 µg/g (de 39 à 8085 µg/g). Une forte variabilité des concentrations de tobramycine dans les expectorations a été observée. Deux heures après l'inhalation, les concentrations dans les expectorations avaient diminué, passant à environ 14 % des taux de tobramycine relevés 10 minutes après l'inhalation.
- Concentrations sériques : la concentration sérique médiane de tobramycine 1 heure après l'inhalation d'une dose unique de 300 mg de Tobi chez les patients atteints de mucoviscidose était de 0,95 µg/ml (de indétectable à 3,62 µg/ml). Après 20 semaines de traitement par Tobi, la concentration moyenne sérique de tobramycine 1 heure après l'administration était de 1,05 µg/ml (de indétectable à 3,41 µg/ml).

*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 principalement par filtration glomérulaire. La demi-vie d'élimination de la tobramycine systémique est d'environ 2 heures. Le taux de liaison de la tobramycine aux protéines plasmatiques est inférieur à 10 %.

A la suite de l'administration de Tobi, il est probable que la tobramycine non absorbée soit éliminée principalement dans les expectorations.

### **Données de sécurité préclinique**

Sur la base des études de pharmacologie, de toxicité en administration répétée, de génotoxicité ou de toxicité sur la reproduction, les principaux risques chez l'homme mis en évidence par les données précliniques sont une toxicité rénale et une ototoxicité. Au cours des études de toxicité par administration répétée, les organes cibles de la toxicité sont le rein et les fonctions vestibulaire et cochléaire. En général, cette toxicité apparaît pour des taux systémiques de tobramycine plus élevés que ceux pouvant être atteints par inhalation à la dose recommandée.

Aucun essai de toxicologie sur la reproduction n'a été effectué avec la tobramycine en inhalation, mais 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 l'organogenèse ne s'est pas révélée tératogène. La tératogénicité ne peut pas être évaluée à des doses parentérales supérieures chez le lapin car ces doses induisent une toxicité maternelle et des avortements. 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.

## **DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être dilué ou mélangé avec un autre médicament dans le nébuliseur.

### **Durée de conservation**

3 ans.

L'intégralité du contenu de l'ampoule doit être utilisé immédiatement après ouverture (cf. Précautions particulières d'élimination et de manipulation).

### **Précautions particulières de conservation**

A conserver entre + 2 °C et + 8 °C.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Hors du réfrigérateur ou si la réfrigération est impossible, les poches de Tobi (ouvertes ou non) peuvent être conservées jusqu'à 25 °C pendant 28 jours au maximum.

La solution Tobi est normalement légèrement jaune ; cependant, des variations de couleur peuvent être observées. Cela n'indique pas de perte de l'activité si le produit a été conservé conformément aux recommandations.

### **Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Ce médicament est une préparation aqueuse stérile, apyrogène, pour usage unique. Ce médicament ne contenant pas de conservateur, l'intégralité du contenu de l'ampoule doit être utilisée immédiatement après ouverture. Les ampoules ouvertes ne doivent jamais être conservées pour être réutilisées.

## **Liste I**

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois. Renouvellement non restreint.

AMM 365 723.2 (2000, révisée 13.05.08).

Prix : 2223,42 € (boîte de 56 ampoules).

Remb Séc soc à 65 %. Agréé Collect.

**Novartis Pharma S.A.S**

2 et 4, rue Lionel Terray

92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01.55.47.60.00

Information et Communication Médicales : Tél : 01.55.47.66.00

icm.phfr@novartis.com

*« Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978 et de ses textes subséquents, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de notre laboratoire ».*