

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TOBREX 0,3 %, collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tobramycine..... 0,3 g
Pour 100 ml de collyre.

Excipient à effet notoire : ce médicament contient 0,01 g de chlorure de benzalkonium pour 100 ml de collyre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement antibactérien local des conjonctivites, des kératites et des ulcères cornéens dus à des germes sensibles à la tobramycine chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 1 an.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Instiller 1 goutte 3 à 8 fois par jour dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de l'œil.

Dans les infections plus sévères, instiller 1 goutte dans l'œil toutes les heures jusqu'à amélioration, puis réduire progressivement les doses.

Durée du traitement : 5 à 15 jours.

Population pédiatrique

TOBREX 0,3 %, collyre en solution peut être administré aux enfants âgés d'un an ou plus à la même dose que celle préconisée pour les adultes. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1. La sécurité et l'efficacité de ce médicament chez les enfants âgés de moins d'un an n'ont pas été établies et aucune donnée n'est disponible.

Mode et voie d'administration

Par voie ophtalmique uniquement. Après ouverture du bouchon, si le dispositif de sécurité du col du flacon s'est cassé, retirez-le avant d'utiliser ce produit.

Le passage systémique du médicament peut être réduit par occlusion nasolacrymale ou par fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette méthode peut contribuer à diminuer les effets indésirables systémiques et à augmenter l'efficacité locale.

En cas d'utilisation de plusieurs collyres, les instillations doivent être espacées d'au moins 5 minutes. Les pommades ophtalmiques doivent être administrées en dernier.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La sensibilité aux aminosides administrés par voie topique peut se produire chez certains patients. La sévérité des réactions d'hypersensibilité peut varier d'effets localisés à des réactions généralisées telles que des érythèmes, des démangeaisons, des urticaires, des éruptions cutanées, une anaphylaxie, des réactions anaphylactoïdes. Si une hypersensibilité se produit durant l'utilisation de ce médicament, le traitement doit être interrompu.

Une hypersensibilité croisée avec d'autres aminosides peut se produire, et la possibilité que des patients devenus sensibles à la tobramycine par voie oculaire puissent être aussi sensibles à d'autres aminosides topiques et/ou systémiques, doit être prise en compte.

Des effets indésirables graves, tels qu'une neurotoxicité, une ototoxicité et une néphrotoxicité ont été rapportés chez des patients traités par aminoglycosides par voie systémique. La prudence s'impose en cas d'utilisation concomitante avec les aminoglycosides par voie systémique.

La prescription de Tobrex à des patients atteints de troubles neuromusculaires connus ou présumés, tels que la myasthénie grave ou la maladie de Parkinson doit être réalisée avec précaution. Les aminoglycosides peuvent aggraver la faiblesse musculaire en raison de leurs effets potentiels sur la fonction neuromusculaire.

Comme avec d'autres préparations antibiotiques, l'utilisation prolongée de ce collyre peut entraîner la prolifération de micro-organismes résistants, dont les champignons. En cas de surinfection, un traitement approprié doit être instauré.

En l'absence d'amélioration rapide ou en cas de traitement prolongé, une surveillance médicale régulière comportant des contrôles bactériologiques avec étude de la sensibilité du germe permet de dépister une résistance au produit et d'adapter éventuellement le traitement.

Le port de lentilles de contact est déconseillé pendant le traitement d'une infection oculaire.

Le collyre ne doit pas être employé en injection péri ou intra-oculaire.

Chlorure de Benzalkonium

Ce médicament contient 0,5 mg de chlorure de benzalkonium pour 5 ml de collyre, ce qui équivaut à 0,1 mg/ml.

Le chlorure de benzalkonium, utilisé comme conservateur dans TOBREX 0,3 %, collyre en solution, peut être absorbé par les lentilles de contact souples et changer leur couleur. Les lentilles de contact sont à retirer avant application et il est nécessaire d'attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

Le chlorure de benzalkonium peut également provoquer une irritation des yeux, surtout si le patient souffre du syndrome de l'œil sec ou de troubles de la cornée. Informez le patient qu'en cas de sensation anormale, de picotements ou de douleur dans les yeux après avoir utilisé ce médicament, un médecin doit être consulté.

L'irritation peut avoir des effets sur l'observance du traitement chez les enfants.
Les patients doivent être surveillés en cas d'utilisation prolongée.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Bien que la tobramycine ne passe que très faiblement dans la circulation systémique après instillation dans l'œil, les interactions rapportées pour la tobramycine utilisée par voie systémique doivent être prises en compte.

Le potentiel ototoxique et/ou néphrotoxique de la tobramycine peut être accru en cas d'utilisation concomitante avec d'autres aminosides utilisés par voie systémique, les polymyxines, la céfalotine, les diurétiques de l'anse, l'amphotéricine B et les organoplatines.

Les tétracyclines utilisées par voie oculaire ne doivent pas être administrées simultanément avec TOBREX 0,3 %, collyre en solution puisque le tyloxapol, un des excipients de ce médicament, n'est pas chimiquement compatible avec les tétracyclines.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées de la tobramycine chez la femme enceinte.

Cependant des cas d'atteintes cochléovestibulaires ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées par voie générale avec d'autres aminosides.

La tobramycine traverse le placenta après administration intraveineuse chez des femmes enceintes.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

TOBREX 0,3 %, collyre en solution n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

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

Le passage des aminosides dans le lait maternel après administration ophtalmique est mal connu mais probablement faible. L'absorption de ces substances par le tractus digestif du nouveau-né est considérée comme négligeable. Leur présence dans l'intestin du nouveau-né peut provoquer une destruction de la flore digestive et entraîner la survenue de candidoses ou de diarrhées. De plus, l'oto-néphrotoxicité des aminosides constitue un risque potentiel supplémentaire.

En conséquence, en cas de prescription de ce médicament, l'allaitement est déconseillé.

Fertilité

Aucune étude n'a été réalisée afin d'évaluer l'effet de TOBREX 0,3 %, collyre en solution sur la fertilité chez l'Homme.

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

TOBREX 0,3 %, collyre en solution n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Néanmoins, une vision floue transitoire ou d'autres troubles visuels peuvent survenir et affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En cas de vision floue survenant lors de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les essais cliniques impliquant 1016 patients, les effets indésirables les plus fréquents ont été l'hyperémie oculaire et la gêne oculaire survenant chez environ 1,4 % et 1,2 % des patients, respectivement.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec TOBREX 0,3 %, collyre en solution et sont classés selon la convention suivante : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 à <1/10), peu fréquent (? 1/1 000 à <1/100), rare (? 1/10 000 à <1/1 000) et très rare (<1/10 000), ou de fréquence indéterminée (n'a pu être évalué sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables sont issus des essais cliniques et du recueil des effets indésirables rapportés après commercialisation.

Classes de système d'organes	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	<i>Peu fréquent</i> : hypersensibilité <i>Fréquence indéterminée</i> : réaction anaphylactique
Affections du système nerveux	<i>Peu fréquent</i> : céphalées
Affections oculaires	<i>Fréquent</i> : gêne oculaire, hyperémie oculaire <i>Peu fréquent</i> : kératite, abrasion cornéenne, déficience visuelle, vision floue, érythème des paupières, ?dème conjunctival, ?dème des paupières, douleur oculaire, sécheresse oculaire, écoulement oculaire, prurit oculaire, augmentation des larmoiements <i>Fréquence indéterminée</i> : Allergie oculaire, irritation oculaire, prurit des paupières
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Peu fréquent</i> : urticaire, dermatite, madarose, prurit, sécheresse cutanée <i>Fréquence indéterminée</i> : éruption cutanée

Description des effets indésirables sélectionnés

Des effets indésirables graves, y compris une neurotoxicité, une ototoxicité et une néphrotoxicité ont eu lieu chez les patients recevant un traitement de tobramycine par voie systémique (voir rubrique 4.4).

Une sensibilité aux aminosides administrés par voie topique peut se produire chez certains patients. La sévérité des réactions d'hypersensibilité peut varier d'effets localisés à des réactions généralisées telles que des érythèmes, des démangeaisons, des urticaires, des éruptions cutanées, une anaphylaxie des réactions anaphylactoïdes (voir rubrique 4.4).

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Aucun effet toxique n'est à prévoir en cas d'un surdosage oculaire de ce médicament, ou en cas d'ingestion accidentelle du contenu du flacon.

Un surdosage oculaire de TOBEX 0,3 %, collyre en solution peut être rincé avec de l'eau tiède.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibiotiques ophtalmologiques, code ATC : S01AA12.

La tobramycine est un antibiotique appartenant à la famille des aminosides et exerce un effet bactéricide en interférant sur la synthèse des protéines des cellules bactériennes. La tobramycine appartient au groupe d'antibiotique à l'origine d'un effet post-antibiotique maintenant la suppression de la croissance bactérienne après arrêt du traitement et l'absence de concentration sanguine de l'antibiotique.

Une résistance croisée avec d'autres aminosides (la néomycine, la gentamicine) est possible.

SPECTRE D'ACTIVITE ANTI-BACTERIENNE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

$S \leq 4 \text{ mg/l}$ et $R > 8 \text{ mg/l}$.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en Europe est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance en Europe (> 10 % extrêmes)
<u>ESPECES SENSIBLES</u>	
Aérobies à Gram positif	
<i>Corynebacterium</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i> pénicilline-sensible	0 ? 12 %
<i>Staphylocoque coagulase-négative</i>	
pénicilline-sensible	0 ? 20 %
Aérobies à Gram négatif	
<i>Acinetobacter</i>	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0 ? 40 %
<i>Branhamella catarrhalis</i>	
<i>Campylobacter</i>	
<i>Citrobacter freundii</i>	0 ? 16 %
<i>Citrobacter koseri</i>	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0 ? 65 %
<i>Enterobacter cloacae</i>	0 ? 14 %
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Klebsiella</i>	0 ? 11 %

<i>Morganella morganii</i>	
<i>Proteus mirabilis</i>	0 ? 12 %
<i>Proteus vulgaris</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 ? 36 %
<i>Salmonella</i>	
<i>Serratia</i>	0 ? 66 %
<i>Shigella</i>	
<i>Yersinia</i>	
<u>ESPÈCES MODÉRÉMENT SENSIBLES</u> <i>(in vitro de sensibilité intermédiaire)</i> Aérobies à Gram négatif <i>Pasteurella</i>	
Catégories	

ESPÈCES RÉSISTANTES

Aérobies à Gram positif

Entérocoques

Nocardia asteroïdes

*Staphylococcus méti-R**

Streptococcus

Aérobies à Gram négatif

Alcaligenes denitrificans

Burkholderia cepacia

Flavobacterium sp.

Providencia stuartii

Stenotrophomonas maltophilia

Anaérobies

Bactéries anaérobies strictes

Autres

Chlamydia

Mycoplasmes

Rickettsies

* La fréquence de résistance à la méticilline peut atteindre 50 % de l'ensemble des staphylocoques dans certains pays européens et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

Remarque : ce spectre correspond à celui des formes systémiques de la tobramycine. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues in situ sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations in situ, sur les conditions physico-chimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit in situ.

Population pédiatrique

Plus de 600 patients pédiatriques ont reçu lors de 10 études cliniques, de la tobramycine sous forme de collyre ou de pommade ophtalmique pour le traitement de la conjonctivite bactérienne, de la blépharite, ou de la blépharoconjonctivite. Ces patients étaient âgés de 1 an à 18 ans. Dans l'ensemble, le profil d'innocuité chez les patients pédiatriques était comparable à celui des patients adultes. Pour les enfants de moins de 1 an, aucune recommandation de posologie ne peut être proposée compte tenu du manque de données.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La tobramycine ne passe qu'extrêmement faiblement dans l'humeur aqueuse et est donc peu résorbée dans la circulation systémique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études par voie systémique de toxicité aiguë et de reproduction ont été réalisées sur plusieurs espèces. Chez l'animal, les études effectuées avec les aminosides ont mis en évidence des atteintes cochléo-vestibulaires et rénales. Aucun effet toxique n'a été observé avec des concentrations qui pourraient être celles retrouvées chez l'Homme après absorption ou injection accidentelle d'un flacon de solution ophtalmique de tobramycine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de benzalkonium, acide borique, sulfate de sodium anhydre, chlorure de sodium, tyloxapol, eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

Après ouverture : à conserver 15 jours maximum.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 ml en flacon compte-gouttes en polyéthylène ; boîte de 1.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

- a) Se laver soigneusement les mains.
- b) Eviter de toucher l'œil ou les paupières avec l'embout du flacon.
- c) Instiller TOBREX 0,3 %, collyre en solution dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de l'œil en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière inférieure vers le bas. Si une goutte tombe à côté de l'œil, essayer à nouveau.
- d) Relâcher la paupière inférieure et cligner des yeux à plusieurs reprises pour être sûr que le collyre recouvre la totalité de l'œil.
- e) L'œil fermé, essuyer proprement l'excédent.
- f) Fermer le flacon après utilisation.

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

NOVARTIS PHARMA S.A.S.

8-10 RUE HENRI SAINTE-CLAIRE DEVILLE

92500 RUEIL-MALMAISON

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 328 054 3 3 : 5 ml en flacon compte-gouttes (PE) ; boîte de 1.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>

<Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I