

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TOBRADEX 3 mg/ml + 1 mg/ml collyre en suspension

TOBRADEX 3 mg/g + 1 mg/g pommade ophtalmique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Collyre :

1 ml de suspension contient 3 mg de tobramycine et 1 mg de dexaméthasone.

Excipients à effet notoire : 1 ml de suspension contient 0,1 mg de chlorure de benzalkonium.

Pommade ophtalmique :

1 g de pommade ophtalmique contient 3 mg de tobramycine et 1 mg de dexaméthasone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en suspension : suspension de couleur blanche à blanc cassé

Pommade ophtalmique : pommade homogène, de couleur blanche à blanc cassé

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

En cas **d'inflammations** oculaires sensibles aux stéroïdes et pour lesquelles un corticostéroïde est indiqué, et en présence d'une infection oculaire bactérienne existante ou d'un risque d'infection oculaire bactérienne provoquée par des micro-organismes sensibles à la tobramycine et résistant à la plupart des autres antibiotiques, notamment le *Pseudomonas aeruginosa*, chez les adultes et les enfants à partir de 2 ans. Voir rubrique 5.1.

Les stéroïdes oculaires sont indiqués en vue de réduire l'œdème et l'inflammation en cas d'inflammation de la conjonctive palpébrale et bulbaire, de la cornée et du segment antérieur de l'œil lorsque l'on accepte le risque inhérent à l'utilisation d'un stéroïde dans certains cas de conjonctivite infectieuse. Ils sont également indiqués en cas d'uvéïte chronique antérieure et de lésions cornéennes provoquées par des agents chimiques, des irradiations, des brûlures thermiques, ou par la pénétration de corps étrangers (les contre-indications prises en compte).

Les corticostéroïdes ne doivent être prescrits sous forme de collyre ou de pommade ophtalmique qu'après un examen ophtalmologique.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation correcte d'agents antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Collyre :

Posologie

Instiller 1 à 2 gouttes dans le sac conjonctival toutes les 4 heures. Au cours des premières 24 à 48 heures, la dose peut être augmentée à 1 ou 2 gouttes toutes les 2 heures. En cas d'affections graves, instiller 1 ou 2 gouttes par heure jusqu'à ce que l'inflammation soit contrôlée et diminuer ensuite progressivement la posologie à 1 à 2 gouttes toutes les 2 heures pendant 3 jours, puis 1 à 2 gouttes toutes les 4 heures pendant 5 à 8 jours, et finalement 1 à 2 gouttes par jour pendant les 5 à 8 derniers jours, si nécessaire.

Le traitement ne peut pas être interrompu prématurément.

Il est recommandé de fermer doucement la paupière et de maintenir une occlusion nasolacrymale après l'instillation. Ce geste permet de réduire l'absorption systémique des médicaments administrés par voie oculaire et ainsi de réduire les effets indésirables systémiques.

En cas d'utilisation de plusieurs préparations oculaires, administrer les différents produits en respectant un intervalle d'au moins 5 minutes. Les pommades ophtalmiques seront utilisées en dernier lieu (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

TOBRADEX collyre en suspension peut être utilisé chez les enfants à partir de 2 ans en suivant la même posologie que pour les adultes. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1. La sécurité et l'efficacité de TOBRADEX chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie oculaire.

Pour éviter la contamination de l'embout compte-gouttes et de la suspension, il faut veiller à ne pas toucher les paupières, les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec l'embout compte-gouttes du flacon. Garder le flacon bien fermé quand il n'est pas utilisé.

Après avoir ôté le bouchon du flacon, enlever la bague de sécurité si elle est détachée avant d'utiliser le médicament.

Pommade ophtalmique :

Posologie

Appliquer une petite quantité (1 à 1,5 cm) dans le sac conjonctival 3 à 4 fois par jour, ou appliquer comme complément du collyre pendant la journée et la pommade ophtalmique au moment du coucher.

Il est recommandé de fermer doucement la paupière et de maintenir une occlusion nasolacrymale après l'instillation. Ce geste permet de réduire l'absorption systémique des médicaments administrés par voie oculaire et ainsi de réduire les effets indésirables systémiques.

En cas d'utilisation de plusieurs préparations oculaires, administrer les différents produits en respectant un intervalle d'au moins 5 minutes. Les pommades ophtalmiques seront utilisées en dernier lieu (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

TOBRADEX pommade ophtalmique peut être utilisé chez les enfants à partir de 2 ans en suivant la même posologie que pour les adultes. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1. La sécurité et l'efficacité de TOBRADEX chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie oculaire.

Pour éviter la contamination de la pointe du tube et de la pommade, il faut veiller à ne pas toucher les paupières, les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec la pointe du tube. Garder le tube bien fermé quand il n'est pas utilisé.

1. Pencher la tête en arrière.
2. Placer un doigt sur la joue, juste en dessous de l'œil, et tirer doucement vers le bas jusqu'à ce qu'une poche en forme de V se forme entre l'œil et la paupière inférieure.
3. Appliquer une petite quantité (1 à 1,5 cm) de TOBRADEX pommade ophtalmique dans cette poche en forme de V. L'embout du tube ne peut pas toucher l'œil.
4. Baisser les yeux pendant quelques instants avant de les fermer.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité aux aminoglycosides.
- Kératite à herpès simplex.
- Vaccine, varicelle et autres infections virales de la cornée ou de la conjonctive (à l'exception de la kératite à herpes zoster).
- Infections fongiques des structures oculaires ou infections oculaires parasitaires non traitées.
- Infections oculaires mycobactériennes.
- Infections ou lésions limitées à l'épithélium cornéen superficiel.
- TOBRADEX ne doit pas être utilisé après l'extraction sans complications d'un corps étranger de la cornée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Uniquement à usage oculaire. Ne pas injecter ou avaler.
- À ne prescrire ou renouveler qu'après un examen du patient au moyen d'un agrandisseur, tel qu'un biomicroscope avec lampe à fente et, si nécessaire, un test à la fluorescéine.
- Certains patients peuvent présenter une sensibilité aux aminoglycosides administrés par voie topique. La gravité des réactions d'hypersensibilité peut varier d'effets locaux à des réactions généralisées telles que l'érythème, le prurit, l'urticaire, l'éruption cutanée, l'anaphylaxie, les réactions anaphylactoïdes ou les réactions bulleuses. Si une hypersensibilité survient lors de l'utilisation de ce médicament, le traitement doit être arrêté.
- Une sensibilité croisée à d'autres aminoglycosides peut se produire, et l'on tiendra compte de la possibilité que des patients déjà sensibles à la tobramycine administrée par voie topique, soient également sensibles à d'autres aminoglycosides administrés par voie topiques et/ou systémiques.
- Chez les patients qui ont suivi un traitement systémique par aminoglycosides, des effets indésirables graves sont survenus, entre autres une neurotoxicité, une ototoxicité et une néphrotoxicité. La prudence est de mise en cas d'utilisation concomitante de TOBRADEX et d'aminoglycosides systémiques (voir rubrique 4.8).
- La prudence est conseillée en cas de prescription de TOBRADEX à des patients qui présentent ou que l'on suspecte de présenter une affection neuromusculaire telle que la myasthénie grave ou la maladie de Parkinson. Les aminoglycosides peuvent aggraver la faiblesse musculaire en raison de leur effet possible sur la fonction neuromusculaire.
- L'usage excessif et/ou prolongé de corticostéroïdes topiques ophtalmiques augmente le risque de complications oculaires et pourrait entraîner des effets secondaires systémiques. Si l'inflammation ne s'améliore pas au terme d'un délai raisonnable sous traitement, d'autres options thérapeutiques doivent être instaurées pour limiter ces risques.
- L'administration locale de corticostéroïdes peut entraîner une diminution de la sécrétion urinaire de cortisol ainsi qu'une diminution de la concentration plasmatique de cortisol. Les corticostéroïdes sont associés à une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, au syndrome de Cushing, ainsi qu'à un retard de croissance chez les enfants, principalement en cas de doses élevées ou de traitement prolongé.
- L'utilisation prolongée de corticostéroïdes ophtalmiques peut donner lieu à une hypertension oculaire et/ou à un glaucome avec atteinte du nerf optique, à une diminution de l'acuité visuelle, à des troubles du champ visuel, et à une formation de cataracte subcapsulaire postérieure. En cas d'utilisation de ces produits pendant 10 jours ou plus, la pression intraoculaire doit être contrôlée régulièrement, même si cela peut s'avérer difficile chez les enfants et les patients peu coopératifs. Ceci est particulièrement important chez les patients pédiatriques, étant donné que le risque d'hypertension oculaire provoquée par les corticostéroïdes peut être plus élevé chez les enfants et se développer plus rapidement que chez les adultes. Le risque d'augmentation de la pression intraoculaire due aux corticostéroïdes est accru chez les patients ayant des antécédents familiaux ou personnels de glaucome. Chez les patients souffrant d'un glaucome, un contrôle hebdomadaire est nécessaire.

- Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une chorioretinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.
- Un syndrome de Cushing et/ou une inhibition de la fonction surrénalienne associés à l'absorption systémique de dexaméthasone ophtalmique peuvent survenir après un traitement continu intensif ou à long terme chez des patients prédisposés, y compris chez les enfants et les patients traités par des inhibiteurs du CYP3A4 (incluant le ritonavir et le cobicistat). Dans ce cas, le traitement doit être arrêté progressivement.
- L'utilisation prolongée de corticostéroïdes peut entraîner une diminution de la résistance contre les infections bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires et un risque accru de contracter ces infections. Elle peut aussi masquer les signes cliniques d'une infection, empêchant ainsi de reconnaître l'inefficacité de l'antibiotique. Par conséquent, TOBRADEX ne peut être utilisé, en cas d'infection oculaire purulente aiguë, que si un traitement associant un stéroïde et un agent anti-infectieux est nécessaire sur le plan médical. Chez les patients souffrant d'une ulcération persistante de la cornée, il faut tenir compte de l'apparition d'infections fongiques. Dans le cas d'une infection fongique, la corticothérapie doit être arrêtée.
- L'utilisation d'antibiotiques tels que la tobramycine peut aussi conduire à une prolifération d'organismes non sensibles, y compris des champignons. Si une surinfection se produit, un traitement approprié doit être instauré.
- Lors du traitement de patients par des corticostéroïdes systémiques ou locaux instaurés pour d'autres affections, des cas d'herpès simplex oculaire ont été constatés. Une grande prudence est requise en cas d'utilisation de corticostéroïdes pour le traitement de l'herpès simplex, sauf pour la kératite épithéliale à herpès simplex, pour laquelle ces médicaments sont contre-indiqués. Une microscopie périodique à la lampe à fente est nécessaire.
- En cas d'affections entraînant un amincissement de la cornée ou de la sclère, l'utilisation de corticostéroïdes topiques peut provoquer une perforation de ces tissus.
- Des corticostéroïdes ophtalmiques administrés localement peuvent ralentir la cicatrisation de plaies cornéennes. Les AINS topiques sont également connus pour ralentir ou retarder la cicatrisation. L'utilisation concomitante d'AINS topiques et de stéroïdes topiques peut augmenter le risque de problèmes de guérison (voir rubrique 4.5).
- Le traitement ne peut pas être arrêté prématurément, étant donné qu'une brusque interruption d'un traitement à base d'antibiotiques ou de doses élevées de corticostéroïdes peut exacerber l'affection infectieuse ou inflammatoire.
- Les patients prédisposés (p.ex. diabétiques) qui utilisent des corticostéroïdes présentent un risque plus élevé d'augmentation de la pression intraoculaire et/ou de développement d'une cataracte.
- Le port de lentilles de contact est déconseillé pendant le traitement d'une infection ou d'une inflammation oculaire.
- TOBRADEX collyre : Ce médicament contient 0,1 mg de chlorure de benzalkonium par millilitre, équivalent à 0,5 mg par 5 millilitres. Le chlorure de benzalkonium peut être absorbé par les lentilles de contact souples et changer leur couleur. Les patients doivent être informés de retirer les lentilles de contact avant application et 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.
- Après l'instillation du collyre, les mesures suivantes sont utiles pour réduire la résorption systémique :
 - Garder la paupière fermée pendant 2 minutes.
 - Comprimer le canal lacrymal avec le doigt pendant 2 minutes.

Population pédiatrique

Il est recommandé de contrôler régulièrement la pression intraoculaire. Ceci est particulièrement important chez les patients pédiatriques qui reçoivent des produits contenant de la dexaméthasone, étant donné que le risque d'hypertension oculaire causée par les stéroïdes peut être plus élevé chez les enfants de moins de 6 ans et se développer plus rapidement que la réaction aux stéroïdes chez les adultes. La fréquence et la durée du traitement doivent être soigneusement évaluées, et la pression intraoculaire (PIO) doit être surveillée dès le début du traitement, en tenant compte du risque qu'une réaction aux stéroïdes puisse apparaître prématurément et être plus forte chez les enfants.

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

- Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
- Des interactions ont été signalées en cas d'administration systémique des composants distincts. L'utilisation simultanée de stéroïdes topiques avec des AINS topiques peut augmenter le risque de problèmes de guérison de la cornée. Néanmoins, l'absorption systémique de la tobramycine et de la dexaméthasone ophtalmiques est faible, et le risque d'interaction est minime.
- En cas d'utilisation de collyres mydriatiques (atropine et autres substances anticholinergiques), pouvant provoquer une augmentation de la pression intraoculaire, l'administration simultanée de TOBRADEX peut entraîner une augmentation supplémentaire de la pression intraoculaire.
- Chez les patients traités par du ritonavir ou par d'autres inhibiteurs du CYP3A4, les concentrations plasmatiques de dexaméthasone peuvent être augmentées (voir rubrique 4.4).
- Des inhibiteurs du CYP3A4 (incluant le ritonavir et le cobicistat): peuvent diminuer la clairance de la dexaméthasone ce qui entraîne une augmentation des effets et une inhibition de la fonction surrénalienne/un syndrome de Cushing. L'association doit être évitée, sauf si le bénéfice est supérieur au risque accru d'effets secondaires systémiques des corticostéroïdes, auquel cas les patients doivent être surveillés pour les effets systémiques des corticostéroïdes.
- En cas d'utilisation de plusieurs préparations oculaires, administrer les différents produits en respectant un intervalle d'au moins 5 minutes. Les pommades ophtalmiques seront utilisées en dernier lieu.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Aucune étude n'a évalué l'effet de la tobramycine sur la fertilité chez l'homme ou chez l'animal. Il existe des données cliniques limitées pour évaluer l'effet de la dexaméthasone sur la fertilité masculine ou féminine. Dans un modèle de rats sensibilisés à la gonadotrophine chorionique, la dexaméthasone s'est avérée exempte d'effets délétères sur la fertilité.

Grossesse

Il n'existe que peu ou pas de données sur l'utilisation locale oculaire de tobramycine et de dexaméthasone chez la femme enceinte. Après administration intraveineuse chez des femmes enceintes, la tobramycine traverse le placenta pour atteindre le fœtus. Il est peu probable que la tobramycine puisse provoquer une ototoxicité à la suite d'une exposition *in utero*. L'utilisation prolongée ou répétée de corticoïdes pendant la grossesse a été associée à un risque accru de retard de croissance intra-utérin. Les nourrissons nés de mères ayant reçu des doses importantes de corticostéroïdes pendant la grossesse doivent être observés attentivement afin de détecter tout signe d'insuffisance corticosurrénalienne. Des études chez l'animal ont démontré une toxicité sur la reproduction après administration topique de dexaméthasone et après administration systémique de dexaméthasone et de tobramycine (voir rubrique 5.3). L'utilisation de TOBRADEX est déconseillée pendant la grossesse.

Allaitement

Après administration systémique, la tobramycine est excrétée dans le lait maternel. Aucune donnée n'est disponible sur l'excrétion de la dexaméthasone dans le lait maternel. On ne sait pas si la tobramycine ou la dexaméthasone sont excrétées dans le lait maternel après administration locale oculaire. Il est peu probable que les quantités utilisées de tobramycine et de dexaméthasone soient détectables dans le lait maternel ou qu'elles puissent provoquer des effets cliniques chez l'enfant après une administration locale du produit. On ne peut exclure l'existence de risques pour le nourrisson. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par TOBRADEX en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

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

TOBRADEX n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une vision temporairement floue ou d'autres troubles visuels peuvent influencer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Si la vision devient floue après utilisation du produit, le patient doit attendre jusqu'à ce que sa vision redevienne nette avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Au cours d'études cliniques, aucun effet indésirable grave de type ophtalmique n'a été signalé en rapport avec l'utilisation de TOBRADEX. Les effets

indésirables les plus fréquemment rapportés en rapport avec le traitement étaient les suivants : douleur oculaire, hypertension intraoculaire, irritation oculaire et prurit oculaire. Ces effets indésirables sont survenus chez moins de 1 % des patients.

Résumé des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables suivants sont classés selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée 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 suivants ont été observés dans le cadre d'études cliniques et de l'expérience après commercialisation relatives à TOBRADEX.

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	<i>Fréquence indéterminée</i> : hypersensibilité, réaction anaphylactique
Affections du système nerveux	<i>Fréquence indéterminée</i> : vertiges, céphalées
Affections oculaires	<i>Peu fréquent</i> : hypertension intraoculaire, douleur oculaire, prurit oculaire, gêne oculaire, irritation oculaire <i>Rare</i> : kératite, allergie oculaire, vision floue, sécheresse oculaire, hyperémie oculaire <i>Fréquence indéterminée</i> : œdème de la paupière, érythème de la paupière, mydriase, augmentation de la production lacrymale, kératite ulcéreuse
Affections gastro-intestinales	<i>Rare</i> : dysgueusie <i>Fréquence indéterminée</i> : nausées, gêne abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Fréquence indéterminée</i> : éruption cutanée, gonflement du visage, prurit, érythème polymorphe

Description des effets indésirables sélectionnés

L'utilisation de corticostéroïdes administrés par voie ophtalmique locale peut entraîner une hypertension intraoculaire associée à une atteinte du nerf optique, une diminution de l'acuité visuelle, des troubles du champ visuel et la formation d'une cataracte sous-capsulaire postérieure (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

En raison de la présence de stéroïdes dans ce médicament, les patients souffrant d'une affection entraînant un amincissement de la cornée ou de la sclère présentent un risque accru de perforation, surtout en cas d'utilisation prolongée (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Des cas d'infection secondaire ont été observés après l'utilisation d'une association composée d'un corticostéroïde et d'agents antimicrobiens. Des infections fongiques de la cornée peuvent notamment se développer en cas d'utilisation prolongée de stéroïdes. Lors d'un traitement par stéroïdes, il faut tenir compte du risque potentiel d'infection fongique en cas d'ulcération persistante de la cornée. Une infection oculaire secondaire peut également se manifester sous l'effet d'une baisse d'immunité (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Administrée par voie systémique, la tobramycine peut provoquer une toxicité rénale et une ototoxicité (vestibulaire et auditif), en particulier chez des patients qui reçoivent des doses élevées ou suivent un traitement prolongé. Les doses recommandées pour une administration oculaire sont nettement plus basses que celles recommandées pour une administration par voie systémique, et le risque de voir apparaître des effets systémiques avec TOBRADEX est extrêmement faible (voir rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Certains patients peuvent présenter une sensibilité aux aminoglycosides administrés par voie topique (voir la rubrique 4.4).

Les effets indésirables survenant avec les médicaments contenant une association d'un corticostéroïde et d'un antibiotique peuvent généralement être attribués au corticostéroïde ou à l'antibiotique présent dans le médicament. Les effets indésirables suivants ont été signalés après l'utilisation ophtalmique locale de la dexaméthasone ou de la tobramycine.

	Dexaméthasone	Tobramycine
Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	
Infections et infestations	<i>Rare</i> : infection oculaire (exacerbation ou infection secondaire)	<i>Très rare</i> : infection oculaire (secondaire)
Affections endocriniennes	<i>Très rare</i> : inhibition surrénale <i>Fréquence indéterminée</i> : syndrome de Cushing, inhibition de la fonction surrénalienne (voir rubrique 4.4)	
Affections oculaires	<i>Rare</i> : baisse de l'acuité visuelle, glaucome, troubles du champ visuel, cataracte sous-capsulaire <i>Fréquence indéterminée</i> : vision floue (voir rubrique 4.4)	<i>Peu fréquent</i> : irritation oculaire, hyperémie oculaire, vision floue <i>Rare</i> : œdème de la paupière, prurit de la paupière, douleur oculaire (périorbitale)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Rare</i> : guérison retardée	
Investigations	<i>Peu fréquent</i> : hypertension intraoculaire	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	<i>Rare</i> : lésion du nerf optique <i>Très rare</i> : perforation de la cornée	
Affections du système immunitaire		<i>Peu fréquent</i> : hypersensibilité (locale)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		<i>Peu fréquent</i> : érythème (périorbital)

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 :

Belgique	Luxembourg
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.afmps.be Division vigilance : Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@afmps.be	Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il est peu probable qu'un surdosage local soit toxique.

Un surdosage local de TOBRADEX peut être rincé de l'œil (des yeux) avec de l'eau tiède.

Compte tenu des propriétés de cette préparation, aucun effet toxique n'est attendu en cas de surdosage oculaire de ce produit, ni en cas d'ingestion accidentelle par voie orale du contenu d'un flacon ou d'un tube. Le traitement d'une prise orale accidentelle est symptomatique et de soutien.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : corticostéroïdes et anti-infectieux en combinaison.
Code ATC : S01 CA 01

Mécanisme d'action

La préparation contient de la tobramycine, un antibiotique aminoside à action bactéricide rapide. Il exerce son effet principal sur des cellules bactériennes en inhibant l'assemblage et la synthèse des polypeptides ribosomiques.

Mécanisme de résistance

Différents mécanismes peuvent conduire à une résistance à la tobramycine, dont (1) altérations de la sous-unité ribosomique à l'intérieur de la cellule bactérienne ; (2) interférence avec le transport de la tobramycine dans la cellule et (3) inactivation de la tobramycine par des enzymes d'adénylation, de phosphorylation et d'acétylation. Les informations génétiques correspondant à la production d'enzymes inactivantes peuvent être présentes sur le chromosome bactérien ou sur les plasmides. Une résistance croisée à d'autres aminoglycosides peut survenir.

Seuils

Les seuils et le spectre *in vitro* mentionnés ci-après sont basés sur une utilisation systémique. Il se peut que ces seuils ne s'appliquent pas à l'utilisation du médicament par voie oculaire topique, car des concentrations localement plus élevées sont atteintes et les circonstances physiques/chimiques locales peuvent influencer l'activité du produit au site d'administration. Conformément aux critères de l'EUCAST, les seuls suivants ont été déterminés pour la tobramycine :

- *Enterobacteriaceae* S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l
- Espèce *Pseudomonas* S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l
- Espèce *Staphylococcus* S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l
- Non lié à l'espèce S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

Aucune relation pharmacocinétique/pharmacodynamique n'a été observée pour TOBRADEX. La dexaméthasone possède une pharmacocinétique indépendante de la dose démontrée dans les études animales publiées.

Des études *in vitro* et *in vivo* publiées ont montré que la tobramycine a un effet post-antibiotique prolongé et que la croissance des bactéries est inhibée efficacement, malgré de faibles concentrations sériques. Dans les études d'administration systémique menées avec la tobramycine, des concentrations maximales plus élevées ont été rapportées avec un schéma d'administration unquotidien par rapport à un schéma d'administration pluriquotidien. Toutefois, les données disponibles indiquent qu'une posologie administrée une fois par jour est aussi efficace qu'une posologie administrée plusieurs fois par jour. La tobramycine présente une action bactéricide dépendante de la concentration et son efficacité augmente à mesure que le niveau d'antibiotique augmente au-delà de la CMI ou de la concentration minimale bactéricide (CMB).

Efficacité clinique contre des agents pathogènes spécifiques

Les informations ci-après ne donnent qu'une indication générale de la probabilité que des micro-organismes soient sensibles ou non à la tobramycine présente dans ce médicament. Seules les espèces bactériennes, généralement responsables des infections oculaires externes telles que la conjonctivite, sont présentées ici.

Pour certaines espèces, la prévalence de la résistance peut varier d'une région à l'autre et au fil du temps ; il est dès lors souhaitable de disposer d'informations locales en matière de résistance, en particulier dans le cas d'infections sévères. Si nécessaire, on obtiendra l'avis d'un spécialiste lorsque l'intérêt de la tobramycine dans certains types d'infections peut être mis en cause en raison de la prévalence locale de la résistance.

ESPECES GENERALEMENT SENSIBLES

Micro-organismes aérobies Gram-positifs

Espèce *Corynebacterium*.

Staphylococcus aureus (sensible à la métilcilline)

Micro-organismes aérobies Gram-négatifs

Enterobacter cloacae

Klebsiella oxytoca

Moraxella catarrhalis

Neisseria meningitidis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marescens

Activité antibactérienne contre d'autres agents pathogènes pertinents

ESPECES POUR LESQUELLES UNE RESISTANCE ACQUISE PEUT CONSTITUER UN PROBLEME

Micro-organismes aérobies Gram-positifs

Corynebacterium diphtheriae

Staphylococcus aureus (résistant à la méticilline)

Staphylococcus, autres espèces coagulase-négatives (résistant à la méticilline)

Micro-organismes anaérobies Gram-négatifs

Neisseria gonorrhoeae

MICRO-ORGANISMES INTRINSÈQUEMENT RÉSISTANTS

Micro-organismes aérobies Gram-positifs

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Micro-organismes aérobies Gram-négatifs

Haemophilus influenzae

Bactéries anaérobies

Propionibacterium acnes

Autres

Chlamydia trachomatis

La dexaméthasone est un corticostéroïde moyennement puissant qui pénètre bien dans le tissu oculaire. Les corticostéroïdes ont un effet anti-inflammatoire et vasoconstricteur. Ils inhibent les réactions et les symptômes inflammatoires dans différentes affections sans guérir l'affection en question.

Données émanant d'études cliniques

Les données de sécurité cumulatives issues d'études cliniques sont présentées à la rubrique 4.8.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de TOBRADEX collyre et pommade ophtalmique chez les enfants ont été établies par le biais d'une vaste expérience clinique, mais le nombre de données disponibles est limité. Dans une étude clinique menée avec TOBRADEX suspension pour le traitement de la conjonctivite bactérienne, 29 patients pédiatriques, dont l'âge variait de 1 à 17 ans, ont été traités avec 1 ou 2 gouttes de TOBRADEX toutes les 4 ou 6 heures pendant 5 ou 7 jours. Dans cette étude, aucune différence n'a été observée en termes de profil de sécurité entre les adultes et les enfants. Voir rubriques 4.2 et 4.4 pour les informations concernant l'utilisation pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Dexaméthasone

Les études menées avec TOBRADEX collyre en suspension ont montré que l'exposition systémique à la dexaméthasone est faible après une utilisation oculaire locale. Les concentrations plasmatiques maximales variaient entre 220 et 888 pg/ml (valeurs moyennes : 555 ± 217 pg/ml) après instillation d'une goutte de TOBRADEX dans chaque œil, 4 fois par jour, pendant deux jours consécutifs.

La dexaméthasone est éliminée par métabolisation. Environ 60 % de la dose se retrouvent sous la forme de 6-β-hydroxydexaméthasone dans les urines. La dexaméthasone sous forme inchangée n'est pas détectée dans les urines. L'élimination plasmatique est relativement courte, avec une demi-vie de 3 à 4 heures. La dexaméthasone se lie à environ 77-84% à l'albumine sérique. La clairance varie entre 0,111 en 0,225 l/h/kg, et le volume de distribution varie entre 0,576 et 1,15 l/kg. La biodisponibilité orale de la dexaméthasone est d'environ 70 %.

Tobramycine

Les études menées avec TOBRADEX collyre en suspension ont montré que l'exposition systémique à la tobramycine est faible après une utilisation oculaire locale. Les concentrations plasmatiques de tobramycine n'ont pas pu être mesurées pour 9 des 12 patients chez lesquels une goutte de TOBRADEX avait été instillée, 4 fois par jour pendant 2 jours consécutifs. La concentration plasmatique la plus élevée mesurée était de 0,25 µg/ml, soit une valeur 8 fois inférieure à la concentration de 2 µg/ml, connue comme valeur seuil associée à un risque de néphrotoxicité.

La tobramycine, principalement sous forme inchangée, est excrétée rapidement et en grandes quantités dans les urines par filtration glomérulaire. La demi-vie plasmatique est d'environ 2 heures, avec une clairance de 0,04 l/h/kg et un volume de distribution de 0,26 l/kg. La tobramycine est faiblement liée à l'albumine plasmatique (moins de 10 %). La biodisponibilité orale est faible (< 1 %).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets observés dans les études non cliniques conventionnelles de toxicologie en administration répétée ont été observés exclusivement après des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme après administration locale, et ont peu de signification clinique.

Les données non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Ces données sont issues d'études conventionnelles dans le domaine de la génotoxicité. Aucune étude n'a évalué le potentiel carcinogène de la dexaméthasone.

La tobramycine traverse le placenta pour arriver dans la circulation fœtale et le liquide amniotique. Les études effectuées chez l'animal évaluant l'administration systémique de doses élevées de tobramycine à la mère animale au cours de l'organogenèse ont décrit une toxicité rénale chez les fœtus. D'autres études effectuées sur la rate et la lapine ayant reçu des doses de tobramycine allant jusqu'à 100 mg/kg/jour (> 400 fois la dose clinique maximale), administrées par voie parentérale, n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur le fœtus.

Les études effectuées chez l'animal ont montré que les corticostéroïdes sont tératogènes. L'administration oculaire d'une préparation contenant 0,1 % de dexaméthasone à des lapines enceintes a augmenté l'incidence des anomalies fœtales. Un retard de croissance du fœtus et une mortalité accrue ont été observés chez les rates qui avaient reçu un traitement chronique par la dexaméthasone.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Collyre :

Chlorure de benzalkonium
Tyloxapol
Edétate disodique
Chlorure de sodium
Hydroxyéthylcellulose
Sulfate de sodium anhydre
Acide sulfurique et/ou hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau purifiée

Pommade ophtalmique :

Chlorobutanol
Paraffine liquide
Paraffine blanche douce

6.2 Incompatibilités

Aucune étude spécifique n'a été effectuée sur des cas d'incompatibilité avec TOBRADEX.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Jeter 4 semaines après la première ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

Collyre : Ne pas congeler. A conserver en position verticale.

Pommade ophtalmique : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas mettre au réfrigérateur.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Collyre : Tobradex 3 mg/ml + 1 mg/ml collyre en suspension est une suspension blanche à blanc cassé, conditionnée dans un flacon compte-gouttes en plastique de 5 ml, muni d'un bouchon à vis.

Pommade ophtalmique : Tobradex 3 mg/g + 1 mg/g pommade ophtalmique est une pommade homogène blanche à blanc cassé, conditionnée dans un tube en aluminium de 3,5 g muni d'un bouchon à vis.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Novartis Pharma NV
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8 NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Collyre : BE144873 / LU : 2006028400

- 1*1 flacon 5 ml : 0156869

Pommade ophtalmique : BE144724 / LU : 2006028401

- 1*1 ong. 3,5 g : 0156872

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

Date de première autorisation : 6 octobre 1988.
Date de dernier renouvellement : lundi 28 février 2005.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

09/02/2026