

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TOBREX 3 mg/ml collyre en solution  
TOBREX 3 mg/g pommade ophtalmique

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### TOBREX collyre:

1 ml de solution contient 3 mg de tobramycine.

Excipients à effet notoire: ce médicament contient 0,5 mg de chlorure de benzalkonium et 62 mg d'acide borique par 5 ml, équivalents à respectivement 0,1 mg/ml et 12,4 mg/ml.

### TOBREX pommade ophtalmique:

1 g de pommade ophtalmique contient 3 mg de tobramycine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

- Collyre en solution
- Pommade ophtalmique

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

TOBREX est indiqué dans le traitement d'infections externes de l'œil et ses tissus environnants, causées par des bactéries sensibles à la tobramycine, en particulier celles qui sont résistantes à la plupart des autres antibiotiques, en particulier le *Pseudomonas aeruginosa*, chez les adultes et les enfants à partir de 1 an (voir rubrique 5.1).

Comme avec tout autre antibiotique, il convient de suivre attentivement la réponse bactérienne au traitement.

Il convient de tenir compte des directives officielles concernant l'utilisation correcte des médicaments antibactériens.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

#### *Adultes*

- Pour les cas moins graves: 1 ou 2 gouttes dans l'œil (les yeux) toutes les 4 heures, ou une petite quantité de pommade 2 à 3 fois par jour.
- Pour les infections plus graves: instiller chaque heure 2 gouttes dans l'œil (les yeux) ou une petite quantité de pommade toutes les 3 à 4 heures jusqu'à amélioration, après quoi il faut d'abord réduire les doses avant d'interrompre complètement le traitement.

La durée du traitement dépend de la nature de l'infection et peut varier de quelques jours à quelques semaines.

#### *Population pédiatrique*

TOBEX collyre et pommade ophtalmique peut être utilisé chez les enfants à partir de 1 an avec le même dosage que chez les adultes. La dose maximale de TOBEX collyre est de 14 gouttes/jour chez les enfants âgés de 1 à < 2 ans et de 46 gouttes/jour chez les enfants âgés de 2 à < 12 ans (voir rubrique 4.4). Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.1. La sécurité et l'efficacité de TOBEX collyre et pommade ophtalmique chez les enfants âgés de moins de 1 an n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### *Patients âgés*

Aucune différence clinique générale au niveau de la sécurité ou de l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les autres patients adultes.

#### *Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale*

TOBEX collyre et pommade ophtalmique n'ont pas été étudiés dans cette population de patients. Cependant, étant donné la faible absorption systémique de la tobramycine après application topique de ce produit, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose.

### Mode d'administration

Voie ophtalmique.

TOBEX collyre: avant d'utiliser le médicament, retirez la bague de sécurité si elle est détachée après avoir ôté le bouchon.

Afin d'éviter la contamination du compte-gouttes/l'embout du tube et de la solution/pommade, il faut faire attention à ce que le compte-gouttes/l'embout du tube n'entre pas en contact avec les paupières, les surfaces voisines ou d'autres surfaces. Garder le flacon/le tube bien fermé quand il n'est pas utilisé.

En cas d'un traitement oculaire concomitant avec d'autres médicaments topiques il faut attendre au moins 5 minutes après chaque administration. Les pommades ophtalmiques doivent être appliquées en dernier lieu.

## 4.3 Contre-indications

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

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

- Uniquement pour usage oculaire topique. Ne pas injecter ni avaler.
- Une hypersensibilité croisée avec d'autres aminoglycosides peut se produire. Il convient de tenir compte de la possibilité que les patients qui deviennent sensibles à la tobramycine topique appliquée dans l'œil puissent aussi être sensibles à d'autres aminoglycosides topiques et/ou systémiques.
- Chez certains patients, une sensibilité aux aminoglycosides topiques peut survenir. La gravité des réactions d'hypersensibilité peut varier, allant d'effets locaux à des réactions généralisées, comme un érythème, des démangeaisons, de l'urticaire, une éruption cutanée, une anaphylaxie, des réactions anaphylactoïdes ou des réactions bulleuses. En cas d'hypersensibilité pendant l'utilisation de ce médicament, le traitement doit être arrêté, et d'autres médicaments doivent être utilisés (voir rubrique 4.8).
- Des effets indésirables graves, notamment neurotoxicité, ototoxicité et néphrotoxicité, sont survenus chez des patients traités avec des aminoglycosides par voie systémique. La prudence est conseillée en cas d'utilisation concomitante de TOBREX et d'aminoglycosides systémiques, et il faut veiller à contrôler la concentration sérique totale (voir rubrique 4.8).
- La prudence est conseillée en cas de prescription de TOBREX 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.
- Comme pour tous les antibiotiques, un usage prolongé de TOBREX peut provoquer une prolifération d'organismes non sensibles, comme les champignons. En cas d'une surinfection, il faut commencer une thérapie adéquate.
- Le port de lentilles de contact n'est pas recommandé pendant le traitement d'une infection oculaire. C'est pourquoi il faut conseiller aux patients de ne pas porter de lentilles de contact pendant le traitement avec ce produit.
- Ce médicament contient 0,5 mg de chlorure de benzalkonium par 5 ml, équivalent à 0,1 mg/ml. Le chlorure de benzalkonium peut être absorbé par les lentilles de contact souples et changer leur couleur. Les patients doivent retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. Le chlorure de benzalkonium peut également provoquer une irritation des yeux, surtout si vous souffrez du syndrome de l'œil sec ou de troubles de la cornée.
- Les mesures suivantes sont utiles après l'instillation de TOBREX collyre, afin de diminuer l'absorption systémique :
  - Garder la paupière fermée pendant 2 minutes
  - Comprimer le canal lacrymal avec le doigt pendant 2 minutes.
- TOBREX collyre contient du bore. Sans avis médical, la posologie ne doit pas dépasser la dose journalière recommandée. Le bore peut réduire la fertilité.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Aucune interaction cliniquement pertinente n'a été décrite avec l'utilisation topique de TOBREX dans l'œil.

L'utilisation concomitante et/ou successive d'un aminoglycoside (tobramycine) et d'autres médicaments systémiques, oraux ou topiques qui entraînent des effets neurotoxiques, ototoxiques ou néphrotoxiques, peut mener à une toxicité additive et doit être évitée, si possible.

Les corticostéroïdes topiques, utilisés en combinaison avec la tobramycine, peuvent masquer les symptômes cliniques d'infections bactériennes, fongiques ou virales et supprimer les réactions d'hypersensibilité.

Si plusieurs médicaments ophtalmiques topiques sont utilisés, il convient d'attendre au moins 5 minutes entre deux applications de médicament. Les pommades ophtalmiques doivent être appliquées en dernier lieu.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il n'existe pas ou que peu de données concernant l'utilisation de tobramycine oculaire topique chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'homme n'ont pas montré de rapport entre l'application de tobramycine et des malformations. Après administration par voie intraveineuse à des femmes enceintes, la tobramycine passe la barrière placentaire. On ne s'attend pas à ce que la tobramycine cause une ototoxicité lors d'une exposition in utero. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité de reproduction après exposition systémique avec des administrations considérées comme nettement plus élevées que la dose maximale chez l'homme lors d'une utilisation thérapeutique de tobramycine collyre, de sorte que la pertinence clinique en est faible (voir rubrique 5.3). Bien que l'exposition systémique à la tobramycine après application topique soit supposée négligeable, par prudence, il est préférable d'éviter d'utiliser de la tobramycine pendant la grossesse. TOBEX ne peut être utilisé pendant la grossesse que si c'est absolument nécessaire.

### Allaitement

Une exposition minimale de tobramycine dans le lait maternel chez les femmes qui allaitent a été trouvée après administration intraveineuse ou intramusculaire de tobramycine allant jusqu'à 150 mg trois fois par jour. Bien qu'il n'existe pas de données concernant une exposition systémique spécifique de tobramycine après application dans l'œil, aucun effet n'est attendu chez le nouveau-né/nourrisson allaité, étant donné la dose nettement plus faible de ces médicaments après application topique dans l'œil, par comparaison avec l'administration par voie systémique susmentionnée, avec passage minimale dans le lait maternel. La tobramycine topique oculaire peut être utilisée pendant l'allaitement si l'avantage pour la mère est comparé au risque pour le nouveau-né/nourrisson allaité.

### Fertilité

Aucune étude n'a été conduite concernant l'effet de l'application de tobramycine sur la fertilité chez l'homme et chez l'animal (voir rubrique 5.3).

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

TOBEX collyre et pommade ophtalmique n'ont aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Comme avec toutes préparations oculaires, une vision temporairement floue ou d'autres troubles visuels peuvent influencer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En cas de vision floue survenant lors de l'administration, le patient doit attendre que sa vision redevienne nette avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Dans les études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment mentionnés étaient l'hyperhémie oculaire et la gêne oculaire, survenus respectivement chez environ 1,4 % et 1,2 % des patients.

Les effets indésirables suivants ont été classés selon 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 ( $< 1/10.000$ ) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables ont été rapportés pendant des études cliniques et dans des rapports spontanés après la commercialisation. Les effets indésirables suivants ont été observés après utilisation oculaire de TOBEX :

Classe de systèmes 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, hyperhémie oculaire. <i>Peu fréquent</i> : kératite, abrasion de cornée, perte de la vision, vision trouble, érythème de la paupière, œdème de la paupière, sécrétions oculaires anormales, anomalies des paupières, œdème conjonctival, irritation oculaire, douleur oculaire, sécheresse oculaire, prurit de l'œil, augmentation de production lacrymale. <i>Fréquence indéterminée</i> : allergie oculaire, prurit des paupières.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Peu fréquent</i> : urticaire, dermatite, madarose, leucodermie, prurit, sécheresse cutanée. <i>Fréquence indéterminée</i> : rash, érythème, syndrome de Stevens-Johnson, érythème multiforme.

#### Description des effets indésirables sélectionnés

- Chez certains patients une sensibilité aux aminoglycosides administrés par voie topique peut se produire (voir rubrique 4.4).
- Lorsque la tobramycine oculaire topique est administrée en même temps que des antibiotiques systémiques de la famille des aminoglycosides, il convient de contrôler la concentration sérique totale (voir rubrique 4.4).
- Des effets indésirables graves, notamment neurotoxicité, ototoxicité et néphrotoxicité, sont survenus chez des patients qui étaient traités avec de la tobramycine par voie systémique (voir rubrique 4.4).
- TOBREX peut être utilisé chez les enfants à partir de l'âge d'1 an à la même dose que chez l'adulte. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1. La sécurité et l'efficacité chez les enfants de moins d'1 an n'ont pas été établies, et aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 4.2).

#### Population pédiatrique

On s'attend à ce que la fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez l'enfant soient les mêmes que chez l'adulte.

#### 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 :

<b>Belgique</b>
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, <a href="http://www.afmps.be">www.afmps.be</a> , Division Vigilance: Site internet: <a href="http://www.notifieruneffetindesirable.be">www.notifieruneffetindesirable.be</a> , e-mail: <a href="mailto:adr@fagg-afmps.be">adr@fagg-afmps.be</a>
<b>Luxembourg</b>
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Ou Division de la pharmacie et des médicaments de la direction de la santé Site internet : <a href="http://www.guichet.lu/pharmacovigilance">www.guichet.lu/pharmacovigilance</a>

## 4.9 Surdosage

étant donné les caractéristiques de cette préparation, on ne s'attend pas à des effets systémiques toxiques en cas d'utilisation oculaire de ce produit, lors d'un surdosage de ce produit appliqué dans l'œil ou en cas d'ingestion accidentelle du contenu d'un flacon/tube.

Un surdosage topique de TOBEX peut être rincé de l'œil (des yeux) à l'eau tiède.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ophtalmologiques ; agents anti-infectieux, code ATC : S01A A12

#### Mécanisme d'action

La tobramycine est un antibiotique bactéricide énergique, à large spectre, à effet rapide, qui appartient au groupe des aminoglycosides. Il exerce son action primaire sur les cellules bactériennes par inhibition de l'union et la synthèse de polypeptides sur le ribosome.

#### Mécanisme de résistance

La résistance contre la tobramycine se manifeste par un nombre de mécanismes différents, parmi lesquels (1) les changements de la sous-unité ribosomale dans la cellule bactérienne ; (2) l'empêchement de la transmission de tobramycine dans la cellule, et (3) l'inactivation enzymatique de la tobramycine par adénylation, phosphorylation et acétylation. Des informations génétiques pour la production d'enzymes inactivantes peuvent être portées par le chromosome bactérien ou par des plasmides. Une résistance croisée contre d'autres aminoglycosides peut se manifester.

#### Points de rupture

Les points de rupture et le spectre *in vitro* mentionnés ci-dessous sont basés sur l'administration systémique. Ces points de rupture pourraient ne pas être applicables à l'utilisation topique oculaire du médicament, étant donné que des concentrations locales plus élevées sont obtenues et les circonstances physiques/chimiques locales peuvent influencer l'activité du médicament là où il est administré. Les points de rupture à la tobramycine qui ont été établis par l'EUCAST sont les suivants :

- |                              |                        |
|------------------------------|------------------------|
| • <i>Enterobacteriaceae</i>  | S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l |
| • <i>Pseudomonas spp.</i>    | S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l |
| • <i>Acinetobacter spp.</i>  | S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l |
| • <i>Staphylococcus spp.</i> | S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l |
| • Sans distinction d'espèce  | S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l |

#### Efficacité clinique contre des pathogènes spécifiques

L'information ci-dessous donne seulement une directive approximative concernant la probabilité que des micro-organismes soient susceptibles ou non à la tobramycine dans TOBEX. Les espèces bactériennes ayant été enlevées des infections oculaires externes de l'œil, comme observées dans le cas de conjonctivite, sont présentées ici.

La prévalence d'une résistance acquise peut varier selon les régions géographiques et avec le temps pour les espèces sélectionnées et il est souhaitable de s'enquérir localement de la résistance, en particulier lorsqu'on traite des infections graves. Dans ces cas il est nécessaire de demander l'avis d'un expert lorsque la prévalence locale de résistance est telle que l'emploi de tobramycine est discutable au moins dans certains types d'infection.

#### ESPECES GENERALEMENT SENSIBLES

##### Micro-organismes aérobies Gram positifs

*Bacillus megaterium*

*Bacillus pumilus*

*Corynebacterium accolens*

*Corynebacterium bovis*

*Corynebacterium macginleyi*

*Corynebacterium pseudodiphtheriticum*

*Kocuria kristinae*

*Staphylococcus aureus* (sensible à la méthicilline – MSSA)

*Staphylococcus epidermidis* (coagulase-positif et coagulase-négatif)

*Staphylococcus haemolyticus* (sensible à la méthicilline – MSSH)

*Streptococci* (y compris un certain nombre de types bêta-hémolytiques du groupe A, certains types non hémolytiques, et certains *Streptococcus pneumoniae*)

### **Micro-organismes aérobies Gram négatifs**

*Acinetobacter calcoaceticus*

*Enterobacter aerogenes*

*Escherichia coli*

*Acinetobacter junii*

*Acinetobacter ursingii*

*Citrobacter koseri*

*H. aegyptius*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Morganella morganii*

*Moraxella catarrhalis*

*Moraxella osloensis*

*Moraxella lacunata*

Certains types de *Neisseria*

*Proteus mirabilis*

La plupart des souches de *Proteus vulgaris*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia liquifaciens*

### **Action antibactérienne contre d'autres pathogènes pertinents**

### **ESPECES POUR LESQUELLES UNE RESISTANCE ACQUISE PEUT POSER UN PROBLEME**

*Acinetobacter baumannii*

*Bacillus cereus*

*Bacillus thuringiensis*

*Kocuria rhizophila*

*Staphylococcus haemolyticus* (résistant à la méthicilline – MRSH)

*Staphylococcus*, autres espèces coagulase-négatives

*Serratia marcescens*

## ORGANISMES A RESISTANCE INHERENTE

### Micro-organismes aérobies Gram positifs

*Enterococci faecalis*

*Staphylococcus aureus* (résistant à la méthicilline – MRSA)

*Streptococcus mitis*

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes*

*Streptococcus sanguis*

### Micro-organismes aérobies Gram négatifs

*Haemophilus influenzae*

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Chryseobacterium indologenes*

*Burkholderia cepacia*

### Bactéries anaérobies

*Propionibacterium acnes*

Les études de sensibilité bactérienne montrent que, dans certains cas, des micro-organismes qui sont résistants à la gentamicine restent sensibles à la tobramycine.

#### Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Une relation PK/PD spécifique n'a pas été constatée pour TOBREX. Les études *in vitro* et *in vivo* publiées ont montré que la tobramycine a un effet post-antibiotique prolongé, que la croissance des bactéries est efficacement inhibée malgré les faibles concentrations sériques.

Les études d'administration systémique ont rapporté des concentrations maximales plus élevées avec un schéma d'administration une fois par jour qu'avec un schéma d'administration plusieurs fois par jour. Cependant, les données actuelles laissent penser que l'administration systémique une fois par jour est aussi efficace que l'administration plusieurs fois par jour. La tobramycine montre une élimination antimicrobienne dépendant de la concentration et une plus grande efficacité avec des concentrations croissantes d'antibiotiques supérieures à la CMI ou concentration minimale bactéricide (CMB).

#### Données provenant des études cliniques

Les données cumulées se rapportant à la sécurité qui proviennent des études cliniques se trouvent à la rubrique 4.8.

#### Patients âgés

Aucune différence clinique générale quant à la sécurité ou l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les autres patients adultes.

#### Population pédiatrique

Plus de 600 patients pédiatriques ont participé à 10 études cliniques avec le collyre ou la pommade ophtalmique tobramycine pour le traitement de la conjonctivite bactérienne, la blépharite ou la blépharo-conjonctivite. L'âge de ces patients variait entre 1 an et 18 ans. En général, le profil de sécurité chez les patients pédiatriques était comparable à celui chez les patients adultes. Pour les enfants de moins de 1 an, aucune recommandation concernant la posologie ne peut être faite vu le manque de données.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

L'absorption de la tobramycine par la cornée et la conjonctive des lapins n'est que minime, et des quantités minimales sont résorbées dans l'œil après l'administration topique de la tobramycine.

En outre, l'absorption systémique de la tobramycine est cliniquement faible après administration oculaire topique de produits à base de tobramycine à des concentrations comparables à celle de TOBREX (0,3 %).

A cause de la concentration élevée de la tobramycine dans TOBREX, la tobramycine est disponible à l'endroit de l'infection (surface de l'œil) dans une concentration généralement beaucoup plus élevée que la CMI des isolates les plus résistants (CMI's > 64 µg/ml ; 1 minute après une seule administration de TOBREX la concentration de la tobramycine est de 848 ± 674 µg/ml dans l'œil humain).

Dans les larmes de gens sains, la concentration de la tobramycine reste plus élevée que la CMI<sub>90</sub> (16 µg/ml comme décrit pour les isolates oculaires) pendant au moins 44 minutes après l'administration d'un traitement avec TOBREX.

### Distribution

Le volume de distribution est de 0,26 l/kg chez l'homme. La liaison de la tobramycine aux protéines plasmatiques humaines est faible, inférieure à 10 %.

### Biotransformation

La tobramycine est excrétée, en grande partie inchangée, dans les urines.

### Élimination

La tobramycine est rapidement et largement excrétée dans les urines par le biais de la filtration glomérulaire, en grande partie sous forme inchangée. La demi-vie plasmatique est d'environ deux heures. La clairance systémique rapportée chez les adultes ayant une fonction rénale normale variait de 0,05 à 0,1 l/kg/h et diminuait avec une diminution de la fonction rénale.

### Linéarité/non-linéarité

L'absorption oculaire ou systémique avec des concentrations de dose croissantes après application oculaire topique n'a pas été étudiée, ce qui fait que la linéarité de l'exposition avec une dose oculaire ne peut être établie.

### Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale

TOBREX collyre et pommade n'ont pas été étudiés dans cette population de patients. Cependant, étant donné la faible absorption systémique de la tobramycine après application topique de ce produit, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose.

### Population pédiatrique

TOBREX peut être utilisé chez les enfants (à partir de l'âge d'1 an) à la même dose que chez l'adulte. Les informations disponibles chez les enfants âgés de moins d'1 an sont limitées.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

La tobramycine est très mal absorbée dans le tractus gastro-intestinal. Des doses élevées de tobramycine administrées parentéralement semblaient causer de la toxicité rénale auprès des rats et des chiens et de l'ototoxicité auprès des chats.

Des études précliniques ont révélé des doses de tobramycine systémiques élevées administrées par voie intra-péritonéale (IP) (30 et 60 mg/kg) chez les rats pendant la principale période d'organogénèse. Ceci a mené à une augmentation de la densité glomérulaire et la perte de zone corticale dans le rein des fœtus et des rats nouveau-né. Tout comme chez d'autres animaux de laboratoire, les antibiotiques de la famille des aminoglycosides sont considérés ototoxiques. Le traitement systémique à la tobramycine de longue durée chez les chats, administré par voie sous-cutanée (20, 40 et 80 mg/kg/jour pendant 30 semaines) a résulté dans une dégénération dose-dépendante des cellules capillaires et des structures sensorielles de soutien de l'oreille. L'oreille humaine est considérée comme étant anatomiquement mieux protégée et donc moins sensible aux lésions occasionnées par des aminoglycosides que dans les modèles animaliers.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

## 6.1 Liste des excipients

### TOBEX collyre:

Chlorure de benzalkonium  
Acide borique  
Sulfate de sodium anhydrique  
Chlorure de sodium  
Tyloxapol  
Acide sulfurique et/ou hydroxyde de sodium  
Eau purifiée

### TOBEX pommade ophtalmique:

Chlorobutanol  
Paraffine liquide  
Vaseline

## 6.2 Incompatibilités

Aucune étude spécifique de l'incompatibilité n'a été conduite.

## 6.3 Durée de conservation

TOBEX collyre et pommade ophtalmique: 3 ans  
Jeter 4 semaines après la première ouverture.

## 6.4 Précautions particulières de conservation

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

TOBEX collyre: TOBEX collyre en solution est livré dans un flacon compte-gouttes en plastique de 5 ml avec un bouchon à vis.

TOBEX pommade ophtalmique: TOBEX pommade ophtalmique est livré dans un tube en aluminium de 3,5 g avec 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

TOBREX collyre:  
BE125176  
LU : 2005098233

- 0117518 : 1 flacon

TOBREX pommade ophthalmique:  
BE125115  
LU : 2005098234 :

- 0117521 : 1 tube

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

Date de première autorisation:  
TOBREX collyre: 14 décembre 1983  
TOBREX pommade ophthalmique: 7 décembre 1983  
Date de dernier renouvellement: 13 juin 2005

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

30.01.2026