

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TOBRABACT 0,3 %, collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 3 mg de tobramycine (soit 0,3 %). Ce médicament contient 2,8 microgrammes de chlorure de benzalkonium dans chaque goutte, ce qui équivaut à 0,1 mg/ml. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

Solution limpide, incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement antibactérien topique de la conjonctivite, de la kératite et des ulcères cornéens causés par des organismes sensibles à la tobramycine.

Il y a lieu de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée d'agents antibactériens.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Population pédiatrique

TOBRABACT 3,0 mg/ml collyre en solution peut être administré chez les enfants de 1 an selon la même posologie que chez l'adulte. Les données actuellement disponibles figurent à la rubrique 5.1.

La sécurité et l'efficacité chez les enfants âgés de moins de 1 an n'ont pas encore été établies et aucune donnée n'est disponible.

Adultes et personnes âgées :

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.

L'absorption systémique du médicament peut être réduite par occlusion nasolacrurale ou par fermeture des paupières pendant 3 minutes. Dans ce cas, une diminution des effets systémiques du produit et une augmentation de son activité locale peuvent être observées.

Durée du traitement : 5 à 15 jours.

Mode d'administration :

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

- Se laver soigneusement les mains.
- Eviter de toucher l'œil ou les paupières avec l'embout compte-gouttes.
- Instiller TOBRABACT, collyre 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.
- Relâcher la paupière inférieure et cligner des yeux à plusieurs reprises pour être sûr que le liquide recouvre la totalité de l'œil.
- L'œil fermé, essuyer proprement l'excédent.
- Fermer le flacon après utilisation

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas d'hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une sensibilité aux aminoglycosides administrés par voie topique peut survenir chez certains patients. L'intensité des réactions d'hypersensibilité peut varier entre des réactions localisées et généralisées, pouvant comprendre érythème, démangeaisons, urticaire, rash cutané, réaction anaphylactique ou anaphylactoïde. Si une hypersensibilité apparaît lors de l'utilisation de ce médicament, le traitement doit être arrêté.

Une hypersensibilité croisée avec d'autres aminoglycoside peut se produire et la possibilité que les patients sensibilisés à la tobramycine topique puissent également être sensible à d'autres aminoglycosides topique et/ou systémique doit être envisagée.

Des effets indésirables graves comprenant neurotoxicité, ototoxicité et néphrotoxicité ont été observés chez des patients recevant un traitement systémique par tobramycine.

La prudence est conseillée en cas d'utilisation conjointe avec d'autres collyres.

L'utilisation prolongée d'antibiotiques, tels que ce collyre, peut entraîner une croissance excessive de micro-organismes résistants, notamment des fungi. En cas de d'apparition d'une surinfection, un traitement approprié serait à instaurer.

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

Le port de lentilles de contact n'est pas recommandé pendant le traitement d'une affection oculaire.

TOBRABACT contient du chlorure de benzalkonium, qui peut provoquer une irritation oculaire et un changement de couleur des lentilles de contact souples. Éviter le contact avec les lentilles de contact souples. Toutefois, si le professionnel de santé estime qu'il est approprié pour le patient de porter des lentilles de contact, ce dernier doit recevoir l'instruction de retirer ses lentilles avant d'appliquer TOBRABACT et d'attendre au moins 15?minutes avant de les remettre en place.

Le collyre ne doit pas être utilisé dans le cadre d'une injection intraoculaire ou périoculaire.

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

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 TOBRABACT puisque le tyloxapol, un des excipients de ce médicament, n'est pas chimiquement compatible avec les tétracyclines.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer la tobramycine lorsqu'elle est administrée par voie générale ou oculaire pendant la grossesse. Cependant des cas d'atteintes cochléovestibulaires ont été rapportées chez des nouveau-nés de mères traitées par voie générale avec d'autres aminosides. Chez l'animal les études effectuées avec les aminosides ont mis en évidence des atteintes cochléovestibulaires et rénales.

En conséquence, la solution ophtalmique de tobramycine ne sera utilisée, au cours de la grossesse, que si l'indication est clairement établie.

Allaitement

Considérant le faible passage des aminosides dans le lait maternel, L'allaitement maternel est possible avec la tobramycine ophtalmique compte tenu de la quantité négligeable de cette substance possiblement absorbée par le nouveau-né.

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

Possibilité de troubles de la vision liée à l'instillation du collyre. Dans ce cas, il convient, pendant toute la durée des troubles, d'éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité :

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

Tableau des effets indésirables :

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec la tobramycine collyre et sont classées 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), très rare (< 1/10 000), et de fréquence indéterminée (n'a pas pu être estimé sur les données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables sont rapportés pendant les essais cliniques ou

dans le cadre de la pharmacovigilance.

Classes de système d'organes	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Peu fréquent : hypersensibilité Fréquence indéterminée : réactions anaphylactique
Affections du système nerveux	Peu fréquent : céphalées
Affections oculaires	Fréquent : gêne oculaire, hyperémie oculaire Peu fréquent : kératite, abrasion cornéenne, déficience visuelle, trouble de la vue, érythème des paupières, ?dème conjonctival, ?dème des paupières, douleurs oculaires, sècheresse oculaire, écoulement oculaire, prurit oculaire, augmentation des larmoiements. Fréquence indéterminée : allergie oculaire, irritation oculaire, prurit des paupières
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent : urticaire, dermatite, madarose, prurit, sècheresse cutanée Fréquence indéterminée : éruption cutanée

Description des effets indésirables sélectionnés :

Des effets indésirables graves comprenant neurotoxicité, ototoxicité et néphrotoxicité ont été observés chez des patients recevant un traitement systémique par tobramycine (voir rubrique 4.4).

Une sensibilité aux aminoglycosides appliqués par voie topique peut survenir chez certains patients. L'intensité des réactions d'hypersensibilité peut varier entre des réactions localisées et généralisée, pouvant comprendre érythème, démangeaisons, urticaire, rash cutané, réaction anaphylactique, ou 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

Un effet clinique est peu probable en cas d'administration du collyre Tobrabort ou lorsque le contenu du flacon est avalé accidentellement.

Une surdose topique peut être éliminée des yeux par un rinçage à l'eau tiède.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC?: S01AA12

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotique de la famille des aminosides par voie locale {S : organes sensoriels}.

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 suivantes permettent de séparer les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des souches résistantes :

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

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 acquise en Europe (> 10 %) (valeurs extrêmes)
------------	---

ESPECES SENSIBLES	
Aérobies à Gram positif	0-12%
Corynebacterium	0-20%
Listeria monocytogenes	0-40%
Staphylococcus aureus meticilline-sensible	0-16 %
Staphylocoque coagulase-négative Meticilline-sensible	0-65%
Aérobies à Gram négatif	0-14%
Acinetobacter	0-11%
Acinetobacter baumannii	0-12%
Branhamella catarrhalis	0-36%
Camphylobacter	0-66%
Citrobacter freundii	
Citrobacter Koseri	
Enterobacter aerogenes	
Enterobacter cloacae	
Escherichia coli	
Haemophilus influenzae	
Klebsiella	
Morganella morganii	
Proteus mirabilis	
Proteus vulgaris	
Pseudomonas aeruginosa	
Salmonella	
Serratia	
Shigella	
Yersinia	
Catégories	
ESPECES MODEREMENT SENSIBLES (in vitro de sensibilité intermédiaire)	
Aérobies à Gram négatif	
Pasteurella	

ESPECES RESISTANTES

Aérobies à Gram positif

Entérocoques

Nocardia asteroides

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

* Dans certaines indications, la tobramycine peut être utilisée en association, en particulier avec les bêta-lactamines (septicémies, endocardites) à l'exception des infections à *Enterococcus faecium*. Toutefois, la synergie est abolie lorsque les espèces impliquées (streptocoques, entérocoques) présentent une résistance acquise de haut niveau à la tobramycine.

*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 été enrôlés dans 10 études cliniques sur la tobramycine en collyre ou pommade ophtalmique destinée à traiter la conjonctivite bactérienne, la blépharite ou la blépharoconjonctivite. Ces patients étaient âgés de 1 à 18 ans. Au sein des patients pédiatriques, le profil d'innocuité s'est avéré globalement comparable à celui des patients adultes. En raison

du manque de données adéquates, aucune recommandation d'ordre posologique ne peut être faite pour les enfants âgés de moins d'1 an.

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. 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 collyre de tobramycine.

Une étude de tolérance locale a été réalisée chez le lapin blanc de race New Zealand, à une posologie quotidienne de 5 gouttes 2 fois par jour pendant 21 jours. Aucune irritation oculaire ni modification pathologique ou microscopique de l'œil n'ont été retrouvées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de benzalkonium, acide borique, chlorure de sodium, sulfate de sodium anhydre, tyloxapol, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

30 mois.

Après ouverture conserver pendant 15 jours.

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 de collyre en flacon (polyéthylène basse densité) muni d'un stilligoutte transparent (polyéthylène basse densité) de 15 mm et d'un bouchon blanc (polyéthylène haute densité) de 15 mm.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, le port de lentilles de contact souples est déconseillé pendant la durée du traitement.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur

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

MEDICOM HEALTHCARE IRELAND LIMITED
3RD FLOOR
40 MESPIL ROAD
DUBLIN 4, DO4 C2N4
IRLANDE

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

- 34009 353 340 6 0 : 5 ml de collyre en flacon en LDPE muni d'un stilligoutte transparent en LDPE de 15 mm et d'un bouchon blanc en HDPE de 15 mm.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I