

TOBRADEX, collyre en suspension.

Composition : Dexaméthasone (0,10 g), Tobramycine (0,30 g). Excipients : solution de chlorure de benzalkonium à 50 %, édétate de sodium, chlorure de sodium, sulfate de sodium anhydre, tyloxapol, hydroxyéthylcellulose, acide sulfurique et/ou hydroxyde de sodium, eau purifiée.

Indications thérapeutiques : Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil dans les suites de la chirurgie ophtalmologique et dans les infections dues à des germes sensibles à la tobramycine avec composante inflammatoire. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. **Posologie et mode d'administration :** Adultes : Instiller une goutte dans le cul-de-sac conjonctival toutes les 4 à 6 heures en fonction des symptômes. La fréquence des instillations pourra être augmentée si la symptomatologie le nécessite, puis être diminuée progressivement en fonction de l'amélioration des signes cliniques. La durée du traitement est à adapter en fonction de la symptomatologie. **Contre-indications :** Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas d'hypersensibilité à l'un des composants, de kératite herpétique épithéliale dendritique, de kératite mycosique, de kératoconjonctivite virale épidémique au stade précoce. Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé pendant la grossesse ni en période d'allaitement, en association avec les médicaments non antiarythmiques, donnant des torsades de pointes (voir Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions), en association avec d'autres aminosides (voir Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions - ce niveau de "contre-indication relative" prend en compte la voie d'administration et les doses administrées), en association avec les polymyxines par voie parentérale (voir Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions), en association avec la toxine botulique (voir Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** Mises en garde spéciales : En cas d'hypersensibilité, le traitement doit être arrêté. Des instillations répétées et/ou prolongées du collyre peuvent entraîner un passage systémique non négligeable du corticoïde. Des instillations répétées et/ou prolongées du collyre peuvent entraîner une hypertension oculaire chez certains patients. Précautions d'emploi : L'usage du produit doit être évité chez le nourrisson. La tolérance et l'efficacité du produit n'ont pas été évaluées chez l'enfant de moins d'un an. Le collyre ne doit pas être employé en injection péri ou intra-oculaire. 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. Comme pour toutes les préparations ophtalmiques contenant un corticoïde, l'usage prolongé nécessite une surveillance ophtalmologique particulièrement attentive de la cornée, de la tension oculaire et du cristallin. En cas de traitement concomitant par un collyre contenant un principe actif différent, instiller les collyres à 15 minutes d'intervalle. En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer une irritation des yeux. Éviter le contact avec les lentilles de contact souples. Retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. Le chlorure de benzalkonium peut teinter les lentilles de contact souples. L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif (dexaméthasone) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : Bien que les quantités de dexaméthasone et de tobramycine passant dans la circulation systémique soient faibles après instillation oculaire, il convient de tenir compte des interactions observées avec la dexaméthasone et la tobramycine par voie générale. **Liées à la dexaméthasone** : Associations déconseillées : *Médicaments donnant des torsades de pointes* : astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride, terfénaire, vincamine. Torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant). Utiliser des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointe en cas d'hypokaliémie. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi : *Acide acétylsalicylique par voie générale et par extrapolation autres salicylés* : Diminution de la salicylémie pendant le traitement par les corticoïdes et risque de surdosage salicylé après son arrêt, par augmentation de l'élimination des salicylés par les corticoïdes. Adapter les doses de salicylés pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les corticoïdes. *Antiarythmiques donnant des torsades de pointes* : amiodarone, disopyramide, quinidines, sotalol. Torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant de même que la bradycardie et un espace QT long préexistant). Prévenir l'hypokaliémie, la corriger si besoin ; surveiller l'espace QT. En cas de torsade, ne pas administrer d'antiarythmique (entraînement électrosystolique). *Anticoagulants oraux* : Impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8^{ème} jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt. *Autres hypokaliémisants* (diurétiques hypokaliémisants seuls ou associés, laxatifs stimulants, amphotéricine B IV) : Risque accru d'hypokaliémie par effet additif. Surveiller la kaliémie, la corriger si besoin surtout en cas de thérapie digitale. *Digitaliques* : Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Surveiller la kaliémie, la corriger si besoin et éventuellement ECG. *Héparines par voie parentérale* : Aggravation par l'héparine du risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. L'association doit être justifiée, renforcer la surveillance. *Inducteurs enzymatiques* : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifampicine. Diminution des taux plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur métabolisme hépatique. Les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens et en cas de transplantation. Surveillance clinique et biologique, adaptation de la posologie des corticoïdes pendant l'association et après arrêt de l'inducteur enzymatique. *Insuline, metformine, sulfamides hypoglycémisants* : élévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes). Prévenir le patient et renforcer l'auto-surveillance sanguine et urinaire, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt. *Isoniazide* (décrit pour la prednisolone) : Diminution des taux plasmatiques de l'isoniazide. Mécanisme invoqué : augmentation du métabolisme hépatique de l'isoniazide et diminution de celui des glucocorticoïdes. Surveillance clinique et biologique. *Topiques gastro-intestinaux* : sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, aluminium et calcium (décrit pour la prednisolone, la dexaméthasone). Diminution de l'absorption digestive des glucocorticoïdes. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des glucocorticoïdes (plus de 2 heures si possible). *Aminogluthétimide* : Diminution de l'efficacité de la dexaméthasone, par augmentation de son métabolisme hépatique. Adapter la posologie de la dexaméthasone. Associations à prendre en compte : *Antihypertenseurs* : Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes). *Interféron alpha* : Risque d'inhibition de l'action de l'interféron. *Praziquantel* : Diminution possible des concentrations plasmatiques de praziquantel. *Vaccins vivants atténués* : Risque de maladie généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite). **Liées à la tobramycine** : Association contre-indiquée : *Aminosides* : Risque accru de néphrotoxicité et d'ototoxicité en cas d'administration simultanée. Associations déconseillées : *Polymyxines (voie parentérale)* : Addition des effets néphrotoxiques. Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte avec une justification bactériologique indiscutable. *Toxine botulique* : Risque d'augmentation des effets de la toxine botulique avec les aminosides (par extrapolation à partir des effets observés au cours du botulisme). Utiliser un autre antibiotique. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi : *Céfalotine* : L'augmentation de la néphrotoxicité des aminosides par la céfalotine est discutée. Surveillance de la fonction rénale. *Curarisants* : Potentialisation des curares lorsque l'antibiotique est administré par voie parentérale et/ou péritonéale avant, pendant ou après l'agent curarisant. Surveiller le degré de curarisation en fin d'anesthésie. *Diurétiques de l'anse* : *bumétanide, furosémide* : Augmentation des risques néphrotoxiques et ototoxiques des aminosides (insuffisance rénale fonctionnelle liée à la déshydratation entraînée par le diurétique). Association possible, sous surveillance de l'état d'hydratation, des fonctions rénales et cochléo-

vestibulaires et éventuellement des concentrations plasmatiques de l'aminoside. **Associations à prendre en compte** : Aminosides : Risque accru de néphrotoxicité et d'ototoxicité en cas d'administration successive, risque d'ototoxicité cumulative (voie locale ou voie générale). Amphotéricine B : Risque accru de néphrotoxicité. Ciclosporine, tacrolimus : Augmentation de la créatininémie plus importante que sous immunodépresseur seul (synergie des effets néphrotoxiques des deux substances). Organoplatines : carboplatine (à doses élevées), cisplatine, oxaliplatine (par extrapolation) : Addition des effets néphrotoxiques et ototoxiques, notamment en cas d'insuffisance rénale préalable. **Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR** : De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines. **Grossesse et allaitement** : En cas d'administration oculaire le passage systémique est non négligeable. La présence de tobramycine conditionne la conduite à tenir en cas de grossesse et en cas d'allaitement. **Grossesse** : Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une atteinte de l'appareil cochléo-vestibulaire et de la fonction rénale sur plusieurs espèces. En clinique, quelques cas d'atteinte cochléo-vestibulaire ont été décrits avec certains aminosides. En conséquence, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse. Cet élément ne constitue pas l'argument systématique pour conseiller une interruption de grossesse mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale orientée (oreilles, reins). Dans le cas où la prescription d'un aminoside par voie systémique apparaît indispensable, l'adaptation posologique se fera en fonction du poids et de la fonction rénale de la patiente. **Allaitement** : Le passage des aminosides dans le lait maternel 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'otonephrotoxicité des aminosides constitue un risque potentiel supplémentaire. En conséquence, en cas de prescription de ce médicament, l'allaitement est déconseillé. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Possibilités 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. **Effets indésirables** : Possibilité d'irritation locale transitoire : prurit et gonflement des paupières et érythème conjonctival. Risque de réaction d'hypersensibilité cutané-conjonctivale. En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, risque d'eczéma de contact, d'irritation. En usage prolongé : hypertension oculaire cortico-induite, opacification du cristallin, kératite superficielle due à la présence de corticoïde. En cas d'ulcération cornéenne ou sclérale, les corticoïdes peuvent retarder la cicatrisation et favoriser la surinfection. **Surdosage** : Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Cependant, des instillations répétées de façon prolongée du collyre peuvent entraîner un passage systémique non négligeable des principes actifs, une hypertension oculaire cortico-induite, une opacification du cristallin, une kératite superficielle, et un retard de cicatrisation. Comme pour toutes les préparations ophtalmiques contenant un corticoïde, l'usage prolongé nécessite une surveillance ophtalmologique particulièrement attentive de la cornée, de la tension oculaire et du cristallin : on a rapporté des cas d'amincissement de la cornée et des cas de cataracte après un traitement prolongé par certains corticoïdes locaux. Un surdosage oculaire de TOBRADEX collyre en suspension peut être rincé avec de l'eau tiède. **Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : Association corticoïde/anti-infectieux par voie locale (S : organes sensoriels). La dexaméthasone base est un anti-inflammatoire stéroïdien puissant. La tobramycine est un antibiotique de la famille des aminosides. **Spéctre d'activité antibactérienne** : 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 possibilités 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, la fréquence de résistance en Europe ($> 10 \%$) est indiquée entre parenthèses (valeurs extrêmes) : **Espèces sensibles** : Aérobie à Gram positif : *Corynebacterium*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* méticilline-sensible (0 – 12 %), Staphylocoque coagulase-négative méticilline-sensible (0 – 20 %). Aérobie à Gram négatif : *Acinetobacter*, *Acinetobacter baumannii* (0 – 40 %), *Branhamella catarrhalis*, *Campylobacter*, *Citrobacter freundii* (0 – 16 %), *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes* (0 – 65 %), *Enterobacter cloacae* (0 – 14 %), *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* (0 – 11 %), *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* (0 – 12 %), *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* (0 – 36 %), *Salmonella*, *Serratia* (0 – 66 %), *Shigella*, *Yersinia*. **Espèces modérément sensibles** (in vitro de sensibilité intermédiaire) : Aérobie à Gram négatif : *Pasteurella*. **Espèces résistantes** : Aérobie à Gram positif : Entérocoques, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus méti-R* (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), *Streptococcus*. Aérobie à Gram négatif : *Alcaligenes denitrificans*, *Burkholderia cepacia*, *Flavobacterium sp.*, *Providencia stuartii*, *Stenotrophomonas maltophilia*. Anaérobies : Bactéries anaérobies strictes. Autres : *Chlamydia*, Mycoplasmes, Rickettsies. **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. **Propriétés pharmacocinétiques** : En usage topique, la tobramycine ne passe qu'extrêmement faiblement dans l'humeur aqueuse. **Précautions particulières de conservation** : Tout flacon entamé doit être utilisé dans les 4 semaines suivant son ouverture. A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler. **Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation** : Bien agiter avant l'emploi. Se laver soigneusement les mains. Eviter de toucher l'œil ou les paupières avec l'embout compte-gouttes. Instiller TOBRADEX, suspension ophtalmique 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. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : 3400934429972 : 5 ml en flacon (PE). Prix : 3,96 €. Remb. Sec. Soc. à 30 %. Collect. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Laboratoires ALCON - 4 rue Henri Sainte-Claire Deville – F-92563 RUEIL-MALMAISON CEDEX. **Date de mise à jour du texte** : Janvier 2012.