

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **TOBREX<sup>MD</sup>**

Solution ophtalmique de tobramycine, USP  
0,3 % p/v

Pr **TOBREX<sup>MD</sup>**

Onguent ophtalmique de tobramycine, USP  
0,3 % p/p

Antibactérien ophtalmique

Novartis Pharma Canada inc.  
385, boul. Bouchard  
Dorval (Québec)  
H9S 1A9  
[www.novartis.ca](http://www.novartis.ca)

Date de révision :  
20 août 2019

N° de contrôle : 227811

TOBREX et DROP-TAINER sont des marques déposées.

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **TOBREX<sup>MD</sup>**

Solution ophtalmique de tobramycine, USP

Onguent ophtalmique de tobramycine, USP

### MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

#### **Mode d'action**

Comme pour d'autres aminosides, l'activité bactéricide de la tobramycine passe par l'inhibition spécifique de la synthèse normale des protéines dans les bactéries sensibles. Toutefois à l'heure actuelle, on ignore pratiquement tout de ce mécanisme. On pense que l'inhibition de la synthèse est due à une action sur les ribosomes qui a pour effet de provoquer une erreur de lecture de l'ARN messager.

#### **Pharmacologie clinique**

##### Pharmacodynamie

Les concentrations de tobramycine obtenues dans l'œil après une application topique de TOBREX<sup>MD</sup> étant plus élevées que celles qu'on peut utiliser sans risque en traitement par la voie générale, il se peut que les tests de sensibilité standardisés ne soient pas appropriés pour prévoir l'efficacité de ces médicaments.

Les bactéries Gram positives contre lesquelles la solution TOBREX est cliniquement efficace comprennent les staphylocoques coagulase-positifs et coagulase-négatifs, y compris les souches résistantes à la pénicilline, *Streptococcus pneumoniae*, d'autres streptocoques alpha-hémolytiques, des streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A et des streptocoques non hémolytiques. Les bactéries Gram-négatives contre lesquelles la solution TOBREX a démontré son efficacité clinique comprennent la plupart des souches de *Pseudomonas aeruginosa*, d'*Escherichia coli*, de *Klebsiella pneumoniae*, d'*Enterobacter aerogenes*, de *Proteus mirabilis* (indole-négatives) et les espèces de *Proteus* indole-positives, ainsi que les espèces d'*Haemophilus* et de *Moraxella* et *Acinetobacter calcoaceticus* (*Herellea vaginocoli*). Les études de sensibilité des bactéries montrent qu'un bon nombre de micro-organismes résistants à la gentamicine demeurent sensibles à la tobramycine. On n'a pas encore décelé de population notable de bactéries qui soit résistante à la tobramycine; par contre, une résistance bactérienne peut apparaître en utilisation prolongée.

##### Pharmacocinétique

La concentration dans le film lacrymal a été étudiée chez seize (16) hommes et femmes en bonne santé, auxquels on a administré une goutte de TOBREX (solution ophtalmique de tobramycine à 0,3 % p/v) dans chaque œil, tous les jours, pendant neuf (9) jours consécutifs. L'aire sous la courbe de concentration de tobramycine dans le liquide lacrymal en fonction du temps (ASC<sub>T</sub>) de TOBREX (solution ophtalmique de tobramycine à 0,3 % p/v) était de 3494,27 min:gxmL<sup>-1</sup>. La portion de l'aire sous la courbe de concentration de tobramycine dans le liquide lacrymal en fonction du temps à dépasser la concentration minimale inhibitrice à 90 % (ASC/CMI<sub>90</sub>) était de 2282,47 min:gxmL<sup>-1</sup> après l'administration d'une dose unique de TOBREX (solution

ophtalmique de tobramycine à 0,3 % p/v). La concentration de tobramycine dans le liquide lacrymal est demeurée supérieure à la CMI<sub>90</sub> pendant 25,1 minutes (voir PHARMACOLOGIE, Pharmacocinétique humaine).

## **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

TOBREX (solution ophtalmique de tobramycine, USP) et TOBREX (onguent ophtalmique de tobramycine, USP) sont des préparations antibiotiques topiques indiquées dans le traitement des infections externes de l'œil et de ses annexes causées par des bactéries sensibles. L'utilisation de TOBREX devrait s'accompagner d'une surveillance appropriée de la réponse bactérienne au traitement antibiotique topique.

Pour limiter l'émergence de bactéries résistantes et préserver l'efficacité de TOBREX et des autres antibactériens, il convient d'utiliser TOBREX seulement contre les infections causées par des bactéries dont on sait ou dont on soupçonne fortement qu'elles sont sensibles à ce produit.

## **CONTRE-INDICATIONS**

TOBREX est contre-indiqué :

- chez les patients hypersensibles à la tobramycine ou à tout ingrédient de la formulation (voir RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES).
- chez les patients hypersensibles à un antibiotique de la classe des aminosides.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**NE PAS INJECTER DANS L'ŒIL.**

Certains patients peuvent être sensibles aux aminosides topiques. L'intensité des réactions d'hypersensibilité peut aller d'effets locaux à des réactions généralisées, comme l'érythème, les démangeaisons, l'urticaire, l'éruption cutanée, l'anaphylaxie, les réactions anaphylactoïdes ou les réactions bulleuses. Arrêter le traitement en cas de réaction d'hypersensibilité à la tobramycine.

On a observé des cas d'hypersensibilité croisée à d'autres aminosides. Il faut donc envisager la possibilité que des patients sensibilisés à la tobramycine oculaire topique soient aussi sensibles à d'autres aminosides, qu'ils soient administrés par voie topique ou générale.

On a observé des réactions indésirables graves, en particulier de neurotoxicité, d'ototoxicité et de néphrotoxicité, chez des patients recevant un traitement général par des aminoglycosides, incluant la tobramycine. La prudence est conseillée si un traitement général par des aminoglycosides est administré de façon concomitante avec TOBREX. Si TOBREX est administré en même temps que des antibiotiques aminosides à action générale, il convient de surveiller la concentration sérique totale d'aminoglycosides.

Prescrire TOBEX avec prudence aux patients atteints ou suspectés de troubles neuromusculaires, tels que la myasthénie grave ou la maladie de Parkinson. L'emploi d'aminosides, incluant la tobramycine, peut aggraver la faiblesse musculaire en raison de leur effet connu sur les fonctions neuromusculaires et de leur potentiel à produire un blocage neuromusculaire.

S'il se produit une irritation ou une sensibilisation à un composant de TOBEX, arrêter le médicament et commencer un traitement approprié.

### **Sensibilité/résistance :**

#### *Apparition de souches résistantes*

Prescrire TOBEX à un patient en l'absence d'infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de lui être profitable et entraîne un risque d'apparition de souches résistantes.

#### *Risque d'hyperprolifération microbienne*

Comme c'est le cas avec d'autres préparations antibiotiques, l'utilisation prolongée peut causer une prolifération de micro-organismes non sensibles, en particulier des champignons. En cas de surinfection ou d'apparition d'une résistance au médicament, arrêter TOBEX et commencer un traitement approprié. Conseiller aux patients de consulter un médecin en l'absence de toute amélioration ou si des signes de surinfection apparaissent. Souligner aussi aux patients qu'ils doivent éviter de toucher l'œil ou d'autres surfaces avec l'extrémité du compte-gouttes pour ne pas contaminer celle-ci.

Il est déconseillé de porter des lentilles cornéennes durant le traitement d'une infection oculaire. La solution TOBEX contient du chlorure de benzalkonium, produit de conservation pouvant irriter l'œil et connu pour colorer les lentilles cornéennes souples. Éviter tout contact de ces produits avec les lentilles cornéennes souples. Montrer aux patients à qui on permet le port de lentilles cornéennes comment enlever leurs lentilles avant d'utiliser la solution TOBEX; souligner qu'ils doivent attendre 15 minutes au moins avant de remettre leurs lentilles.

Une vision floue ou d'autres troubles visuels peuvent réduire momentanément la capacité du patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine. Si sa vision devient floue à l'instillation des gouttes, le patient doit attendre qu'elle soit redevenue normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

Aucune étude n'a été faite pour évaluer l'effet de l'administration oculaire topique de la solution TOBEX ou de l'onguent TOBEX sur la fertilité humaine.

**Femmes enceintes :** Des études de reproduction ont été menées chez trois espèces animales à des doses atteignant 33 fois la dose générale normale chez l'humain. Aucune n'a décelé d'effet nocif de la tobramycine sur la fertilité ou sur les fœtus. Par contre, aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Malheureusement, comme les études chez l'animal ne sont pas toujours extrapolables à l'humain, on ne doit utiliser TOBEX durant la grossesse que si cela s'impose clairement.

**Femmes qui allaitent :** On ignore si la tobramycine est excrétée dans le lait maternel après l'administration oculaire topique, mais on sait qu'elle passe dans le lait maternel après l'administration par la voie générale. Étant donné le risque de réactions indésirables à la tobramycine chez l'enfant au sein, la mère doit, soit arrêter l'allaitement de l'enfant, soit arrêter de prendre le médicament compte tenu de l'importance du médicament pour elle.

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

### **Réactions indésirables au médicament lors des études cliniques**

Les réactions indésirables à TOBREX les plus fréquentes sont la toxicité oculaire localisée et l'hypersensibilité, en particulier les démangeaisons et l'œdème des paupières et l'érythème de la conjonctive. Ces réactions sont observées chez 3 % environ des patients traités par TOBREX.

### **Réactions indésirables au médicament observées après la commercialisation**

Des réactions indésirables non signalées avant la commercialisation ont été identifiées lors d'études cliniques ultérieures sur la tobramycine :

**Troubles oculaires :** œdème conjonctival, abrasion de la cornée, sécheresse oculaire, érythème des paupières, écoulement oculaire, œdème des paupières, douleur et prurit oculaires, kératite, larmolement, sensations oculaires désagréables, hyperémie oculaire, vision floue, déficience visuelle;

**Troubles du système immunitaire :** hypersensibilité;

**Troubles du système nerveux :** maux de tête;

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :** dermatite, sécheresse de la peau, madarose, leucodermie, prurit, urticaire.

D'autres réactions indésirables ont été signalées spontanément, en particulier :

**Troubles oculaires :** allergie et irritation oculaires (y compris toxicité oculaire localisée) et prurit des paupières;

**Troubles du système immunitaire :** réaction anaphylactique;

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :** syndrome de Stevens-Johnson, érythème multiforme, éruption cutanée.

## SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les signes et symptômes cliniquement apparents d'un surdosage de TOBREX (kératite ponctuée, érythème, larmolement accru, œdème et démangeaison des paupières) peuvent être semblables aux réactions indésirables observées chez certains patients.

En cas de surdosage général dramatique, il faut surveiller la concentration sérique du médicament et veiller à ce qu'elle ne dépasse pas 12 µg/mL pendant trop longtemps. L'hémodialyse peut aider à extraire la tobramycine du sang. De telles réactions et leurs contre-mesures ne sont pas envisagées dans le cadre de l'utilisation de TOBREX.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, contacter le centre antipoison régional.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Solution TOBREX (adultes et enfants de plus de 1 an)

En cas d'infection légère à modérée, instiller une ou deux gouttes toutes les quatre heures dans l'œil affecté ou dans les deux yeux. En cas d'infection grave, instiller deux gouttes toutes les heures, jusqu'à l'obtention d'une amélioration; procéder alors à une diminution de la dose avant d'arrêter le traitement.

### Onguent ophtalmique TOBREX (adultes et enfants de plus de 1 an)

En cas d'infection légère à modérée, appliquer deux ou trois fois par jour un ruban de 1,25 cm (de 1 demi-pouce) d'onguent dans le sac conjonctival de l'œil affecté ou des deux yeux. En cas d'infection grave, appliquer un ruban de 1,25 cm (de 1 demi-pouce) d'onguent toutes les trois ou quatre heures, jusqu'à l'obtention d'une amélioration; procéder alors à une diminution de la dose avant d'arrêter le traitement.

### **Dose oubliée :**

Si le patient oublie une dose, il doit instiller la dose omise dès que possible. Cependant, s'il est bientôt l'heure de la prochaine dose, il doit sauter la dose oubliée et revenir à son horaire de traitement habituel.

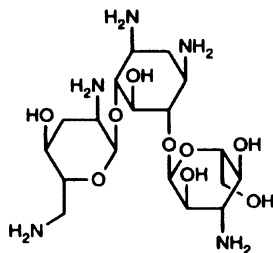
### **Instructions spéciales :**

Avertir les patients qu'ils doivent éviter de toucher l'œil, la peau ou d'autres surfaces avec l'extrémité du tube ou du compte-gouttes pour ne pas le contaminer. Refermer hermétiquement le contenant.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

**Principe actif :** Tobramycine

Formule développée :



Formule moléculaire : C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>

Masse moléculaire : 467,54

Nom chimique : 0-3-amino-3-désoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-0-[2,6-diamino-2,3,6-tridésoxy- $\alpha$ -D-ribohexopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)]-2-désoxy-L-streptamine.

### Composition :

Solution TOBREX : solution ophtalmique stérile de tobramycine. Chaque mL contient :

**Ingrédient médicamenteux :** tobramycine 0,3 % p/v (3 mg/mL)

**Agent de conservation :** chlorure de benzalkonium 0,01 % p/v

**Ingrédients non médicamenteux :** acide borique, sulfate de sodium, chlorure de sodium, tyloxapol, acide sulfurique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) et eau purifiée.

Onguent TOBREX : onguent ophtalmique stérile contenant :

**Ingrédient médicamenteux :** tobramycine 0,3 % p/p (3,0 mg/g)

**Agent de conservation :** chlorobutanol 0,5 % p/p

**Ingrédients non médicamenteux :** huile minérale, vaseline.

**Conservation :** Entreposer le produit à température ambiante (15 °C à 30 °C). Le jeter 28 jours après l'ouverture initiale du contenant. Refermer hermétiquement le contenant après l'utilisation. Le ranger hors de la vue et de la portée des enfants.

## FORMES POSOLOGIQUES

La solution TOBREX est présentée en flacons compte-gouttes de plastique opaque DROP-TAINER<sup>MD</sup> de 5 mL.

L'onguent TOBREX est présenté en tubes métalliques de 3,5 g d'onguent ophtalmique.

## PHARMACOLOGIE

### Pharmacocinétique animale :

Les concentrations dans les tissus oculaires ont été déterminées chez des lapins pigmentés après l'administration bilatérale d'une dose unique de 50 µL de TOBREX (solution ophtalmique de tobramycine à 0,3 % p/v). Les concentrations de tobramycine obtenues dans les larmes de lapin après l'administration d'une dose unique de la solution TOBREX commercialisée (solution ophtalmique de tobramycine à 0,3 % p/v) sont présentées dans le tableau ci-dessous.

### Concentration de tobramycine dans les larmes de lapin après une administration unique.

| Traitement   | Temps (min) | Moyenne (µg/mL) ± É-T | n  |
|--|-------------|-----------------------|----|
| TOBREX (solution ophtalmique de tobramycine à 0,3 % p/v) | 0           | 1841 ± 485            | 6  |
|  | 5           | 202 ± 388             | 12 |
|  | 10          | 212 ± 371             | 12 |
|  | 30          | 39 ± 39               | 24 |
|  | 60          | 14 ± 15               | 36 |
|  | 120         | 18 ± 26               | 24 |

La concentration dans les tissus oculaires a aussi été déterminée chez des lapins pigmentés après l'administration bilatérale répétée de 50 µL de TOBREX (solution ophtalmique de tobramycine à 0,3 % p/v). Trois doses ont été administrées à intervalles de 2 heures et la quantité de tobramycine a été mesurée. Les résultats figurent dans le tableau ci-dessous.

### Concentration de tobramycine dans les larmes de lapin après administration répétée

| Traitement   | Temps (min) | Moyenne (µg/mL) ± É-T | n  |
|--|-------------|-----------------------|----|
| TOBREX (solution ophtalmique de tobramycine à 0,3 % p/v) | 60          | 65 ± 99               | 12 |
|  | 120         | 34 ± 44               | 18 |

### Pharmacocinétique humaine :

La concentration dans le film lacrymal a été étudiée chez seize (16) hommes et femmes en bonne santé qui ont reçu chaque jour dans chaque œil une goutte de TOBREX (solution ophtalmique de tobramycine à 0,3 % p/v) pendant neuf (9) jours consécutifs. Pour disposer d'un temps suffisant pour l'échantillonnage des larmes, l'administration dans les deux yeux était décalée de 20 minutes. On a utilisé des tubes capillaires en verre pour prélever les échantillons de larme, sous visualisation directe au biomicroscope (lampe à fente), à un moment prédéterminé, c'est-à-dire, 1, 2, 3, 5, 10, 20, 40, 120 et 240 minutes après l'administration. Pour les analyses de la tobramycine dans le film lacrymal, on utilisait la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS).

L'aire sous la courbe de concentration de tobramycine dans les larmes en fonction du temps (ASC<sub>t</sub>) obtenue avec TOBREX (solution ophtalmique de tobramycine à 0,3 % p/v) était de 3494,27 minx:gxmL<sup>-1</sup>. La portion de l'aire sous la courbe de concentration de tobramycine dans les larmes en fonction du temps à dépasser la concentration minimum inhibitrice à 90 %



(ASC/CIM<sub>90</sub>) après une seule administration de TOBREX était de 2282,47 minx:gxmL<sup>-1</sup>. La concentration de tobramycine dans les larmes est demeurée supérieure à la CMI<sub>90</sub> pendant 25,1 minutes.

### **Pharmacodynamie humaine :**

Lors d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée, à l'insu, 204 patients admis selon le protocole ont été traités par une goutte de TOBREX (solution ophtalmique de tobramycine à 0,3 % p/v) quatre fois par jour pendant 7 jours ± 1 jour. Parmi les patients dont la culture bactérienne était positive le jour 1, 99 % ont été catégorisés comme ayant bénéficié d'une guérison/d'une éradication présumée.

## **MICROBIOLOGIE**

Les tests *in vitro* démontrent que la tobramycine est bactéricide et qu'elle agit en inhibant la synthèse des protéines des cellules bactériennes.

La tobramycine est active contre la plupart des souches des micro-organismes suivants :

*Pseudomonas aeruginosa*

Espèces *Proteus* (indole-positives et indole-négatives), y compris *Pr. mirabilis*, *Pr. morgani*, *Pr. rettgeri* et *Pr. vulgaris*

*Escherichia coli*

Espèces *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*

Espèces *Citrobacter*

Espèces *Providencia*

Les staphylocoques, *Staphylococcus aureus* compris (coagulase-positifs et coagulase-négatifs)

Bien que la plupart des souches de streptocoques du groupe D présentent une résistance *in vitro*, certaines souches de ce groupe sont sensibles. Les études *in vitro* ont montré l'existence d'un effet synergique contre certaines souches de streptocoque du groupe D lorsqu'un aminoside est combiné à un antibiotique qui interfère avec la synthèse de la paroi cellulaire. L'association de la pénicilline G et de la tobramycine a un effet bactéricide synergique *in vitro* contre certaines souches de *Streptococcus faecalis*. Toutefois, cette association n'a pas d'effet synergique contre d'autres micro-organismes étroitement apparentés, comme par exemple, *Streptococcus faecium*. On ne peut pas utiliser seule la spéciation des streptocoques du groupe D pour prévoir la sensibilité de ces micro-organismes. Des épreuves de sensibilité aux antibiotiques et des tests de synergie sont nécessaires.

### Tests de sensibilité sur boîtes de Pétri

Selon la méthode de test de sensibilité sur disque de Bauer-Kirby-Sherris-Turck (Am. J. Clin. Pathol. 45:493, 1966), un disque contenant 10 µg de tobramycine devrait donner une zone d'inhibition de 14 mm au moins lorsqu'il estensemencé avec une souche bactérienne sensible à la tobramycine, et une zone d'inhibition de 13 mm au plus lorsqu'il estensemencé avec des micro-organismes résistants.

Les tableaux suivants présentent la sensibilité des micro-organismes à la tobramycine *in vitro*.

Sensibilité à la tobramycine d'isolats cliniques *in vitro* (1976 -1987)

Pourcentages cumulés de souches inhibées lors des études de dilution en gélose ou en milieu liquide

|  | Tobramycine (µg/mL)  |       |           |           |          |           |           |          |          |          |         |
|--|----------------------|-------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|----------|----------|----------|---------|
|  | Pourcentages cumulés |       |           |           |          |           |           |          |          |          |         |
| Bactéries  | Souches              | <0,06 | 0,06-0,12 | 0,13-0,25 | 0,26-0,5 | 0,51-0,78 | 0,79-1,56 | 1,6-3,12 | 3,2-6,25 | 6,3-12,5 | 12,5-25 |
| Espèces <i>Citrobacter</i>                       | 167                  |       | 1         | 5         | 19       | 19        | 73        | 93       | 98       | 98       | 99      |
| Espèces <i>Enterobacter</i>                      | 1126                 | 1     | 4         | 15        | 36       | 39        | 81        | 91       | 97       | 99       | 99      |
| <i>Escherichia coli</i>                          | 2117                 |       | 1         | 4         | 18       | 21        | 58        | 78       | 92       | 97       | 98      |
| <i>Herellea</i>                                  | 206                  |       | 4         | 8         | 25       | 26        | 76        | 91       | 97       | 99       | 100     |
| Espèces <i>Klebsiella</i>                        | 1244                 | 3     | 5         | 20        | 47       | 50        | 86        | 94       | 97       | 99       | 99      |
| <i>Klebsiella - Enterobacter</i>                 | 721                  |       | 3         | 22        | 48       | 54        | 83        | 94       | 97       | 98       | 99      |
| Paracolons                                       | 113                  |       |           | 2         | 4        | 4         | 12        | 28       | 51       | 68       | 81      |
| <i>Proteus mirabilis</i> (indole -)              | 1675                 |       |           | 1         | 5        | 8         | 37        | 60       | 81       | 96       | 99      |
| <i>Proteus sp.</i> (indole +)                    | 1213                 |       | 2         | 4         | 16       | 20        | 51        | 71       | 83       | 92       | 96      |
| <i>Pseudomonas</i>                               | 2880                 | 6     | 18        | 40        | 63       | 70        | 91        | 96       | 97       | 98       | 99      |
| <i>Pseudomonas</i> (résistants à la gentamycine) | 153                  |       | 12        | 18        | 27       | 30        | 35        | 46       | 59       | 71       | 80      |
| <i>Salmonella sp.</i>                            | 123                  |       |           | 2         | 13       | 13        | 42        | 70       | 85       | 94       | 96      |
| <i>Serratia sp.</i>                              | 546                  |       |           |           | 3        | 5         | 28        | 53       | 73       | 88       | 94      |
| <i>Shigella sp.</i>                              | 194                  |       |           |           | 2        | 3         | 75        | 96       | 98       | 100      |         |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                     | 2013                 | 11    | 28        | 42        | 70       | 73        | 87        | 93       | 96       | 99       | 99      |
| <i>Streptococcus faecalis</i>                    | 448                  |       |           | 1         | 2        | 2         | 3         | 4        | 14       | 38       | 61      |
| <i>Streptococcus pyrogenes</i>                   | 177                  | 7     | 13        | 15        | 18       | 18        | 27        | 43       | 65       | 87       | 95      |

\* (*Providencia, Bethesda-Ballerup, Arizona sp*)

Données de sources publiées : inoculum de 10<sup>3</sup> à 10<sup>5</sup> cellules/mL, études de dilution en gélose ou en milieu liquide

## Sensibilité à la tobramycine d'isolats oculaires en prétraitement (étude clinique C-99-98)

| Bactéries                                   | Tobramycine (µg/ml)            |              |             |            |           |          |         |             |
|---|--------------------------------|--------------|-------------|------------|-----------|----------|---------|-------------|
|   | Nombre de souches <sup>1</sup> | 0,016 - 0,06 | 0,13 - 0,25 | 0,50 - 1,0 | 2,0 - 4,0 | 8,0 - 16 | 32 - 64 | 128 ou plus |
| <i>Acinetobacter calcoaceticus</i>          | 3                              | 0,0          | 0,0         | 100,0      |           |          |         |             |
| <i>Acinetobacter genospecies 9</i>          | 2                              | 0,0          | 50,0        | 100,0      |           |          |         |             |
| <i>Acinetobacter ursingii</i>               | 3                              | 0,0          | 0,0         | 100,0      |           |          |         |             |
| <i>Chryseobacterium indologenes</i>         | 2                              | 0,0          | 0,0         | 0,0        | 0,0       | 0,0      | 0,0     | 100,0       |
| <i>Corynebacterium accolens</i>             | 2                              | 100,0        |             |            |           |          |         |             |
| <i>Corynebacterium macginleyi</i>           | 3                              | 66,6         | 66,6        | 66,6       | 66,6      | 66,6     | 100,0   |             |
| <i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i> | 3                              | 33,0         | 100,0       |            |           |          |         |             |
| <i>Escherichia coli</i>                     | 5                              | 0,0          | 0,0         | 20,0       | 100,0     |          |         |             |
| <i>Haemophilus influenzae</i>               | 28                             | 0,0          | 0,0         | 0,0        | 17,9      | 100,0    |         |             |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>                   | 2                              | 0,0          | 0,0         | 50,0       | 100,0     |          |         |             |
| <i>Morganella morganii</i>                  | 2                              | 0,0          | 0,0         | 0,0        | 100,0     |          |         |             |
| <i>Proteus mirabilis</i>                    | 4                              | 0,0          | 0,0         | 50,0       | 100,0     |          |         |             |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>               | 5                              | 0,0          | 0,0         | 100,0      |           |          |         |             |
| <i>Serratia liquefaciens</i>                | 2                              | 0,0          | 0,0         | 50,0       | 100,0     |          |         |             |
| <i>Serratia marcescens</i>                  | 4                              | 0,0          | 0,0         | 25,0       | 100,0     |          |         |             |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                | 52                             | 1,9          | 15,4        | 88,5       | 90,4      | 90,4     | 96,2    | 100,0       |
| <i>Staphylococcus caprae</i>                | 2                              | 100,0        |             |            |           |          |         |             |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>           | 197                            | 28,4         | 69,0        | 70,5       | 78,6      | 94,3     | 98,9    | 100,0       |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i>          | 4                              | 0,0          | 0,0         | 0,0        | 0,0       | 100,0    |         |             |
| <i>Staphylococcus hominis</i>               | 5                              | 40,0         | 40,0        | 80,0       | 100,0     |          |         |             |
| <i>Staphylococcus lugdunensis</i>           | 5                              | 40,0         | 100,0       |            |           |          |         |             |
| <i>Staphylococcus warneri</i>               | 9                              | 55,6         | 66,7        | 66,7       | 100,0     |          |         |             |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>         | 2                              | 0,0          | 0,0         | 0,0        | 0,0       | 0,0      | 50,0    | 100,0       |
| <i>Streptococcus mitis</i>                  | 8                              | 0,0          | 0,0         | 0,0        | 0,0       | 50,0     | 100,0   |             |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>             | 36                             | 0,0          | 0,0         | 0,0        | 0,0       | 61,1     | 100,0   |             |
| <i>Streptococcus sanguis</i>                | 2                              | 0,0          | 0,0         | 0,0        | 0,0       | 100,0    |         |             |

<sup>1</sup> Exclut les cas d'isolat unique

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë :

La toxicité aiguë de la tobramycine administrée par voie parentérale était reliée à des effets immédiats sur le SNC. La mort survenait souvent quelques minutes après l'administration d'une dose intraveineuse et 20 minutes à 2 heures après l'administration sous-cutanée. Chez un petit nombre de rats et chez un cobaye, la mort tardive a été attribuée à des lésions rénales.

La DL<sub>50</sub> intraveineuse variait entre 53 et 107 mg/kg pour la souris et entre 131 et 134 mg/kg pour le rat, tandis que la DL<sub>50</sub> sous-cutanée était comprise entre 416 et 484 mg/kg pour la souris et entre 928 et 1028 mg/kg pour le rat.

La tobramycine n'était pas plus toxique chez les rats nouveau-nés que chez les rats de 5 ou 6 semaines, mais elle était légèrement plus toxique chez les rats de 3 mois.

Deux chiens ont été traités par voie sous-cutanée avec des doses de 100 et de 200 mg/kg. La dose de 100 mg ne s'accompagnait d'aucun effet. On a observé des vomissements et des tremblements après l'administration de la dose de 200 mg. Les animaux paraissaient normaux après 3 heures. Deux chiens ont toléré des doses intraveineuses uniques de 100 mg/kg, les vomissements étant les seuls signes de toxicité observés.

Des doses sous-cutanées de 200 mg/kg de tobramycine administrées à deux chats ont eu des effets marqués, durant plus de 5 heures, sur le SNC. Les animaux semblaient normaux le lendemain.

Une dose intraveineuse de 50 mg/kg administrée à trois chats a produit une ataxie de courte durée. L'administration d'une dose de 100 mg/kg a provoqué des convulsions et la mort.

### Toxicité subaiguë :

Rats : Lors d'une étude utilisant 10 animaux/sexe/dose, des rats ont survécu à 30 doses sous-cutanées quotidiennes de 30, 60 ou 120 mg/kg de tobramycine, à l'exception d'un rat sur 20 du groupe 120 mg/kg. On n'a observé de changement notable ni dans leur apparence ni dans leur comportement. Le régime de 120 mg/kg a causé un léger retard de croissance chez les femelles. On a noté une légère toxicité rénale à toutes les doses, manifestée par une augmentation de la SGOT et du poids des reins et par la présence à l'étude histologique d'une régénération légère à modérée de l'épithélium tubulaire du cortex rénal. L'effet était proportionnel à la dose.

Lors d'une étude semblable, des rats ont toléré 14 doses intraveineuses quotidiennes de 20 à 80 mg/kg de tobramycine sans autres effets indésirables que ceux associés aux effets sur le SNC après une injection rapide. Six des dix animaux du groupe 80 mg/kg sont morts peu après l'administration de la tobramycine. Les données hématologiques et chimiques du sang des animaux survivants n'avaient pas changé. Le poids relatif des reins des animaux ayant reçu la tobramycine était notablement plus important que celui des témoins. L'effet était proportionnel à la dose.

On n'a noté aucun changement tissulaire relié au médicament chez les rats du groupe 20 mg/kg. On a noté une légère régénération de l'épithélium tubulaire du cortex rénal chez 1 des 20 animaux traités par 40 mg/kg et chez la plupart de ceux ayant reçu 80 mg/kg. On en a conclu que le seul risque de l'administration de tobramycine par voie intraveineuse plutôt que sous-cutanée est le fait qu'une injection intraveineuse est trop rapide et peut causer des convulsions et la mort.

Chiens : Une étude d'une durée de 28 jours utilisait 4 chiens par dose intramusculaire quotidienne. Des doses de 3,75 à 15 mg/kg n'ont pas changé l'apparence ni le comportement des animaux, pas plus que l'hématologie et la chimie du sang. L'examen histologique du tissu a révélé une lésion rénale légère à la dose supérieure, mise en évidence par la présence d'une légère régénération de l'épithélium tubulaire du cortex.

Lors d'une autre étude utilisant 4 chiens, les animaux ont toléré une dose quotidienne de 30 mg/kg pendant 2 semaines, sans effet néfaste apparent. Par la suite, on a remarqué une anorexie, une perte du poids, une hypoactivité et une dépression générale du SNC. Deux des animaux ont dû être tués à la quatrième semaine en raison de la morbidité. On a remarqué chez tous les animaux du groupe 30 mg/kg une nécrose tubulaire rénale accompagnée d'une régénération de l'épithélium tubulaire.

Les chiens ont montré une tolérance moindre aux régimes d'administration de la tobramycine de durée plus longue. Lors d'une étude utilisant 2 chiens/sexe/dose pendant 90 jours, une dose intramusculaire quotidienne de 3,75 ou de 7,5 mg/kg de tobramycine n'a causé aucun changement dans l'apparence, le comportement ni le poids corporel des animaux; toutefois 2 des 4 chiens recevant la dose de 7,5 mg/kg présentaient un faible degré de régénération de l'épithélium tubulaire du cortex rénal ou une légère néphrose en voie de réparation. Deux des 4 chiens toléraient bien une dose quotidienne de 15 mg/kg de tobramycine. Chez les 2 autres chiens de ce groupe, on notait une suppression marquée de l'appétit, une perte de poids et une forte élévation de l'azote uréique du sang et de la SGOT. Un de ces chiens est devenu sourd le jour 49. Le même chien présentait des signes d'accumulation de tobramycine. Une néphrose faible à moyenne en voie de réparation et des réactions inflammatoires aux sites injection constituaient les seuls signes histologiques de lésion.

L'administration intraveineuse quotidienne de 7,5, 15 ou 30 mg/kg de tobramycine à 2 chiens/sexe/dose pendant plus de 14 jours n'a causé aucun changement d'apparence ni de comportement, à l'exception d'un seul épisode de vomissements chez un chien du groupe 30 mg/kg. La concentration sérique de tobramycine une heure après l'injection intraveineuse était comparable à celle mesurée une heure après l'administration intramusculaire. Les paramètres hématologiques et chimiques du sang n'avaient pas notablement changé. On a décelé une protéinurie légère à modérée chez un ou deux chiens dans chaque groupe posologique et une légère glycosurie chez un des animaux du groupe 15 mg/kg. On n'a noté aucun signe histologique de lésion tissulaire. Selon les résultats de l'administration intramusculaire de doses semblables, il est cependant probable qu'une administration intraveineuse de plus longue durée produirait une lésion rénale.

Chats : Lors d'une étude utilisant 2 animaux/sexe/dose, on a administré aux chats des doses sous-cutanées quotidiennes de 25 ou de 50 mg/kg. Les 4 chats recevant la dose quotidienne de

25 mg/kg l'ont tolérée pendant 65 doses sans lésion vestibulaire apparente. On a considéré que la cystite hémorragique et le blocage des voies urinaires dus à une urolithiase observés chez un mâle n'avaient aucun rapport avec le médicament. Par contre, la nécrose tubulaire du cortex rénal coexistant chez le même chat, avec régénération épithéliale, était probablement liée au médicament. Un autre chat présentait une légère régénération de l'épithélium tubulaire du cortex rénal. Les 4 chats recevant la dose quotidienne de 50 mg/kg la toléraient mal. Un chat a été sacrifié après 25 doses et un autre après 40 doses, en raison de leur mauvais état physique. L'administration de la tobramycine aux 2 autres chats du groupe a été arrêtée le jour 40. Les 4 animaux présentaient une lésion vestibulaire sévère. Les 2 chats sacrifiés pendant le traitement présentaient une nécrose tubulaire rénale modérée. L'absence de signes histologiques démontrant une lésion rénale chez les 2 chats qui ont été sacrifiés 34 jours après un traitement de 40 doses et la régénération de l'épithélium tubulaire du cortex rénal notée chez les animaux sacrifiés durant le traitement semblent indiquer qu'une lésion rénale modérée, résultant de l'administration de tobramycine, pourrait être réversible.

Lors d'une deuxième étude, 6 chats ont reçu de la tobramycine à la dose de 35 mg/kg/jour, causant une diminution marquée des temps de nystagmus post-rotatoire (NPR) chez les 6 chats dans 20 à 47 jours.

Cobayes : Lors d'une étude utilisant des cobayes, l'administration d'une dose quotidienne de 50 mg/kg de tobramycine aux cobayes n'a eu d'effet ni sur leur croissance ni sur leur fonction auditive au cours d'une période de 4 semaines. Une dose de 100 mg/kg a causé un retard de croissance de 25 % par rapport aux témoins. On n'a noté aucun affaiblissement auditif à 2 semaines, mais on a détecté une certaine perte auditive à 4 semaines.

Lors d'une autre étude, des doses quotidiennes de 150 à 200 mg/kg ont déprimé la croissance d'une façon marquée et se sont révélées mortelles pour 40 % des animaux dans les 6 semaines. La lésion cochléaire qui s'est produite chez 40 % des animaux survivants a été vérifiée par des méthodes électrophysiologiques et histopathologiques.

Lapins : L'étude de quatre semaines de l'irritation oculaire par l'administration d'un véhicule ophtalmique contenant de la gomme de xanthane aux concentrations de 0,6 % et de 1,0 % dans les yeux quatre fois par jour, n'a révélé aucun signe de toxicité pertinent au plan clinique. Les signes observés au biomicroscope se limitaient à une congestion minimale de la conjonctive (hyperémie), avec une fréquence similaire dans les groupes d'animaux traités par le véhicule ophtalmique avec 0,6 % de gomme de xanthane ou par Lacryvisc (avec agent gélifiant carbomère 934P) et dans le groupe des animaux témoins non traités.

#### Tératologie et reproduction :

L'administration sous-cutanée quotidienne de doses de 50 et de 100 mg/kg de tobramycine à des rats (30 animaux/sexe/dose) pendant toutes les phases du cycle de reproduction, n'a eu aucun effet nuisible sur la fertilité et sur la performance de reproduction et n'a affecté en rien la croissance de la progéniture.

Lors d'une autre étude, les rates gestantes ont reçu des doses sous-cutanées de 50 et de 100 mg/kg de tobramycine du jour 14 au jour 20 de la gestation. Une néphrose de réparation a

été détectée à la nécropsie chez 6 des 25 animaux du groupe 50 mg/kg et chez 22 des 25 animaux du groupe 100 mg/kg. On n'a noté aucun effet négatif sur les indices de reproduction, ni sur la croissance de la progéniture.

Des lapines gestantes (15 animaux/dose) ont reçu des doses sous-cutanées quotidiennes de 20 ou 40 mg/kg de tobramycine pendant l'organogenèse et au début du développement fœtal (jours de gestation 6 à 18). On a noté une anorexie marquée et une perte du poids chez plusieurs animaux. Trois lapines du groupe 20 mg/kg et 13 du groupe 40 mg/kg sont mortes ou ont avorté avant le jour 28 de la gestation. Des lésions rénales dues au médicament étaient évidentes chez la plupart des animaux ayant reçu l'antibiotique. Le développement fœtal paraissait normal chez toutes les femelles, y compris celles qui étaient mortes ou avaient avorté. Aucune anomalie reliée au médicament n'a été détectée dans la progéniture. On en a conclu que doses sous-cutanées quotidiennes atteignant 40 mg/kg n'étaient pas tératogènes chez le lapin, malgré la toxicité maternelle marquée.

L'administration d'une dose quotidienne de 100 mg/kg de tobramycine à des cobayes femelles gestantes tôt au début de la gestation, depuis le commencement de la deuxième semaine de gestation jusqu'à la fin de la cinquième semaine, s'est traduite par une perte d'audition et par des lésions histologiques chez les six femelles. Les petits nés de ces femelles n'ont cependant montré ni perte d'audition ni lésion de l'oreille interne. Par contre, lorsque la tobramycine a été administrée à des femelles à la dose quotidienne de 50 ou de 100 mg/kg durant les 4 dernières semaines de gestation, 1 nouveau-né sur 18 présentait une perte du réflexe du pavillon de l'oreille à la fréquence de 20 000 Hz et 4 sur 38 avaient une perte unilatérale incomplète des cellules ciliées externes à l'extrémité basale de la cochlée.

L'administration quotidienne d'une dose de 25 à 100 mg/kg de tobramycine à des souris durant la période de l'organogénèse n'a eu aucun effet embryocide ou tératogène.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Belfort, R., Smolin, G., Okumoto, M., et Kim, H.B. Nebcin in the treatment of experimental *Pseudomonas* keratitis. *Brit. J. Ophthalmol.* 1975; 59:725-729
2. Bennett, T.O. et Peyman, G.A. Use of tobramycin in eradicating experimental bacterial endophthalmitis. *Albrecht v Graefes Arch. klin exp. Ophthalmol.* 1974; 191:93-107.
3. Cagle G, Davis S, Rosenthal A, Smith J. Topical tobramycin and gentamicin sulfate in the treatment of ocular infection. *Curr Eye Res* 1981-82; 1: 523-534.
4. Davis, S.D., Sarff, L.D., et Hyndiuk, R.A. Topical tobramycin therapy of experimental *Pseudomonas* keratitis. *Arch. Ophthalmol.* 1978; 96:123-125.
5. Furgiuele, F.P., Smith, J.P. et Baron, J.G. Tobramycin levels in human eyes. *Am. J. Ophthalmol.* 1978; 85:121-123.
6. Gross RD, Hoffman RO, Lindsay RN. A comparison of ciprofloxacin and tobramycin in bacterial conjunctivitis in children. *Clinical Pediatrics* 1997; 36: 435-444.
7. Leibowitz HM, Hyndiuk RA, Smolin GR, Nozik RA, Hunter GJ, Cagle GD, Davis DS. Tobramycin in external eye disease: a double masked study vs gentamicin. *Curr Eye Res* 1981; 1: 259-266.
8. Neu, H.C. Tobramycin: an overview. *J. Infect. Dis.* 1976; 134-513-519.
9. Purnell, W.D. et McPherson, S.D. Jr. An evaluation of tobramycin in experimental corneal ulcers. *Am. J. Ophthalmol.* 1974; 77:578-582.
10. Purnell, W.D. et McPherson, S.D. Jr. The effects of tobramycin on rabbit eyes. *Am J. Ophthalmol.* 1974; 77:578-582.
11. Smolin, G. Okumoto, M. et Wilson, F.M. The effect of tobramycin on *Pseudomonas* keratitis. *Am. J. Ophthalmol.* 1973; 76:555-560.
12. Smolin, G. Okumoto, M. et Wilson, F.M. The effect of tobramycin on gentamicin-resistant strains in *Pseudomonas* keratitis. *Am. J. Ophthalmol.* 1974; 77:583-588.
13. Stainer, G.A. *et coll.* Toxicity of selected antibiotics in vitreous replacement fluid. *Ann. Ophthalmol.* 1977; 9:615-618.
14. Stewart RH, Smith RE, Cagle GD, Rosenthal AL. Tobramycin in the treatment of external ocular infections: a clinical study. *Ocul Ther & Surgery* Jan-Feb 1982; 72-78.

15. Timewell RM, Rosenthal AL, Smith JP, Cagle GD. Safety and efficacy of tobramycin and gentamicin sulfate in the treatment of external ocular infections of children. *J Ped Ophthalmol & Strabismus* 1983; 20: 22-26.
16. Welles, J.S., Emmerson, J.L., Gibson, W.R., Nickander, R., Owen, N.V. et Anderson, R.C. Preclinical toxicology studies with tobramycin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1973; 25:398-409.
17. Wilhelmus, KR, Gilbert ML, Osato MS. Tobramycin in Ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1987; 32:111-122.
18. Wilson LA, Weinstein AJ, Wood TO, Lindsey C, Davis DS. Treatment of external eye infections: a double masked trial of tobramycin and gentamicin. *Ocul Ther & Surgery* Nov-Dec 1982; 364-367

## VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

### RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

#### <sup>Pr</sup>TOBREX<sup>MD</sup> à 0,3 % Solution ophtalmique de tobramycine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **TOBREX<sup>MD</sup>** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **TOBREX** sont disponibles.

#### **Pourquoi utilise-t-on TOBREX?**

TOBREX est utilisé chez les adultes et les enfants de plus de 1 an pour le traitement des infections bactériennes de la partie externe de l'œil, telle la conjonctivite.

Les médicaments antibactériens comme TOBREX sont conçus pour traiter les infections bactériennes seulement. Ils ne traitent pas les infections virales. Même si vous pourriez rapidement vous sentir mieux durant le traitement, vous devez utiliser TOBREX conformément aux directives qui vous ont été données. La mauvaise utilisation de TOBREX ou son emploi abusif pourrait entraîner la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par le médicament (résistance). Cela signifie que dans l'avenir, TOBREX pourrait être inefficace chez vous. Ne partagez pas votre médicament avec d'autres personnes.

#### **Comment TOBREX agit-il?**

TOBREX contient une substance médicamenteuse appelée *tobramycine*. La tobramycine appartient à une classe d'antibiotiques appelés *aminosides*. La tobramycine agit en tuant les bactéries qui causent des infections.

Les signes d'une infection de l'œil (rougeur oculaire, formation accrue de larmes, écoulement [pus ou mucus], etc.) peuvent commencer à s'atténuer dans les 3 jours qui suivent le début du traitement par TOBREX.

#### **Quels sont les ingrédients de TOBREX?**

Ingrédient médicinal : tobramycine à 0,3 % p/v (3 mg/mL)

Ingrédients non médicinaux :

**Agent de conservation** : chlorure de benzalkonium à 0,01 % p/v

**Autres ingrédients** : acide borique, sulfate de sodium, chlorure de sodium, tyloxapol, acide sulfurique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) et eau purifiée.

#### **Sous quelles formes se présente TOBREX?**

TOBREX se présente en gouttes ophtalmiques et en onguent ophtalmique.

**TOBREX ne doit pas être utilisé si vous êtes allergique à :**

- la tobramycine;
- l'un des autres ingrédients entrant dans la composition de TOBREX (voir **Quels sont les ingrédients de TOBREX?**);
- d'autres antibiotiques de la classe des aminosides tels que l'amikacine, la gentamycine, la kanamycine, la paromomycine ou la streptomycine.

**Pour essayer d'éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre TOBREX. Informez-le de tous vos problèmes de santé ou maladies, notamment si :**

- vous êtes enceinte, pensez l'être ou planifiez le devenir. Vous devrez avoir une discussion avec votre professionnel de la santé au sujet des bienfaits et des risques liés à l'utilisation de TOBREX durant la grossesse.
- vous allaitez. L'emploi de TOBREX est déconseillé durant l'allaitement. On ne sait pas si TOBREX passe dans le lait maternel.
- Si vous avez ou avez déjà eu des maladies telles que la myasthénie grave ou la maladie de Parkinson. Ce type d'antibiotiques peut aggraver la faiblesse musculaire.

**Autres mises en garde :**

**Pendant que vous utilisez TOBREX**

- **Conduire un véhicule ou utiliser une machine :** Votre vision peut être momentanément floue immédiatement après avoir instillé TOBREX. Avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine, attendez que votre vision soit redevenue normale.
- **Si vous portez des lentilles cornéennes :**
  - Les gouttes ophtalmiques TOBREX contiennent un agent de conservation (chlorure de benzalkonium) qui peut causer une irritation de l'œil et changer la couleur des lentilles cornéennes souples.
  - Vous ne devez pas porter des lentilles cornéennes si vous avez une infection oculaire. Si on vous autorise à porter des lentilles cornéennes, enlevez-les avant d'instiller TOBREX. Attendez au moins 15 minutes après avoir instillé TOBREX avant de remettre vos lentilles dans vos yeux.
- Si les signes d'infection oculaire ne diminuent pas en 3 jours ou s'ils s'aggravent, informez-en votre professionnel de la santé.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**

L'utilisation de TOBREX conjointement avec d'autres médicaments n'a fait l'objet d'aucune étude.

Si vous utilisez l'un des produits suivants, informez-en votre professionnel de la santé :

- D'autres antibiotiques de la même famille (aminosides) tels que l'amikacine, la gentamycine, la kanamycine, la paromomycine ou la streptomycine.

Conservez toujours une liste de vos médicaments et présentez-la à votre professionnel de la santé lorsqu'il vous prescrit un nouveau médicament. Il est important que votre professionnel de la santé prenne connaissance de tous les médicaments et suppléments que vous prenez avant de vous prescrire TOBEX.

### Comment prendre TOBEX?

#### Dose habituelle (adultes et enfants de 1 an ou plus) :

La dose habituelle dépend du type d'infection et de la gravité de l'infection

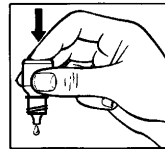
- En cas d'**infection oculaire légère ou modérée**, votre professionnel de la santé pourrait vous recommander 1 ou 2 gouttes dans l'œil ou les yeux affectés, toutes les 4 heures.
- En cas d'**infection oculaire grave**, la dose peut être augmentée et aller jusqu'à 2 gouttes par heure.

Votre professionnel de la santé vous indiquera la quantité que vous devez utiliser chaque jour. Si vous avez des questions au sujet du médicament, n'hésitez pas à les lui poser.

#### Comment utiliser TOBEX :



1



2

1. Lavez-vous les mains.
2. Prenez le flacon de TOBEX et un miroir.
3. **Agitez bien le flacon avant l'usage.**
4. Après avoir retiré le capuchon : si la bague d'inviolabilité est détachée, enlevez-la avant d'utiliser TOBEX.
5. Prenez le flacon, pointé vers le bas, entre le pouce et les doigts.
6. Inclinez la tête en arrière.
7. Abaissez votre paupière inférieure avec un doigt propre, de manière à former une « poche en V » entre la paupière et l'œil. C'est là que la goutte doit aller (Image 1).
8. Rapprochez l'extrémité du compte-gouttes de l'œil. Faites-le devant un miroir si cela peut vous aider.
9. **Veillez à ce que le compte-gouttes ne touche pas l'œil, la paupière, les zones avoisinantes, ni aucune autre surface, pour éviter de contaminer la suspension.**
10. Appuyez doucement sur le fond du flacon pour faire tomber une seule goutte à la fois. Ne serrez pas le flacon, qui est conçu pour qu'une légère pression sur le fond suffise à libérer une goutte à la fois (Image 2).
11. Si la goutte ne tombe pas dans l'œil, essayez-la et essayez de nouveau.
12. Fermez le flacon tout de suite après l'utilisation.

**Si vous utilisez d'autres médicaments en gouttes ophtalmiques ou en onguent ophtalmique :**

- Attendez au moins 5 minutes entre l'administration d'un médicament et celle du suivant.
- Instillez les médicaments en gouttes ophtalmiques avant d'appliquer l'onguent ophtalmique.

**Surdosage :**

Si vous pensez avoir instillé une trop grande quantité de TOBREX ou si vous avez accidentellement avalé le médicament, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez d'administrer TOBREX, instillez la dose comme prévu. Cependant, s'il est bientôt l'heure de la prochaine dose, sautez la dose oubliée et revenez à votre horaire de traitement habituel. **Ne doublez pas** la dose pour compenser une dose oubliée.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TOBREX?**

Lorsque vous prenez TOBREX, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également les mises en garde et les précautions.

Les effets secondaires suivants sont courants; ils ont touché environ 3 patients sur 100 :

- démangeaisons et enflure des paupières
- rougeur oculaire
- larmolement

**Autres effets secondaires :**

- troubles oculaires, p. ex. :
  - écoulement oculaire
  - sécheresse oculaire, démangeaisons oculaires ou enflure de l'œil
  - formation accrue de larmes
  - lésion de la cornée (la cornée est la membrane transparente à la surface de l'œil)
  - vision floue
  - allergie oculaire
  - chute des cils
- maux de tête
- problèmes cutanés tels qu'enflure, urticaire, démangeaisons ou sécheresse de la peau, taches blanches sur la peau.

| <b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>  |  |              |   |
|---|--|--------------|---|
| Symptôme ou effet   | Communiquez avec votre professionnel de la santé |              | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement |
|   | Cas graves seulement                             | Tous les cas |   |
| <b>INCONNU</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Signes de réaction allergique :</li> <li>• éruption cutanée</li> <li>• urticaire</li> <li>• démangeaisons</li> <li>• rougeur, enflure, bulles ou peau qui pèle, avec ou sans fièvre</li> <li>• respiration sifflante</li> <li>• sensation de serrement dans la poitrine ou la gorge</li> <li>• difficulté à respirer ou à parler</li> <li>• voix inhabituellement rauque</li> <li>• enflure de la bouche, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge</li> </ul> |  |              | ✓   |
| <b>INCONNU</b><br>Kératite (inflammation de la cornée – la membrane transparente qui recouvre l’œil) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• altération de la vue</li> <li>• douleur oculaire</li> <li>• sensibilité à la lumière (photophobie)</li> <li>• difficulté à ouvrir les paupières à cause de la douleur ou d’une irritation</li> </ul>  |  |              | ✓   |

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n’est pas mentionné ici ou que celui-ci s’aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation d'un produit de santé :

- en visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir de l'information sur la façon de signaler un effet indésirable en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le 1-866-234-2345 (sans frais).

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Conservation :**

- Conservez le médicament à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).
- Jetez le produit 28 jours après l'ouverture initiale du flacon. La meilleure façon de procéder pour jeter le produit est de recourir à un programme de récupération. Vérifiez auprès de votre pharmacien pour savoir comment mettre au rebut les médicaments inutilisés.
- Le flacon doit être fermé hermétiquement.
- Rangez le produit hors de la vue et de la portée des enfants.

### **Pour en savoir plus sur TOBREX :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Elle renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada, le site du fabricant ([www.novartis.ca](http://www.novartis.ca)), ou encore, en composant le 1-800-363-8883.

Ce dépliant a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision : 20 août 2019



# VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### Pr<sup>®</sup> **TOBREX<sup>MD</sup>** à 0,3 % **Onguent ophtalmique de tobramycine**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **TOBREX<sup>MD</sup>** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **TOBREX** sont disponibles.

#### **Pourquoi utilise-t-on TOBREX?**

TOBREX est utilisé chez les adultes et les enfants de plus de 1 an pour le traitement des infections bactériennes de la partie externe de l'œil, telle la conjonctivite.

Les médicaments antibactériens comme TOBREX sont conçus pour traiter les infections bactériennes seulement. Ils ne traitent pas les infections virales. Même si vous pourriez rapidement vous sentir mieux durant le traitement, vous devez utiliser TOBREX conformément aux directives qui vous ont été données. La mauvaise utilisation de TOBREX ou son emploi abusif pourrait entraîner la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par le médicament (résistance). Cela signifie que dans l'avenir, TOBREX pourrait être inefficace chez vous. Ne partagez pas votre médicament avec d'autres personnes.

#### **Comment TOBREX agit-il?**

TOBREX contient une substance médicamenteuse appelée *tobramycine*. La tobramycine appartient à une classe d'antibiotiques appelés *aminosides*. La tobramycine agit en tuant les bactéries qui causent des infections.

Les signes d'une infection de l'œil (rougeur oculaire, formation accrue de larmes, écoulement [pus ou mucus], etc.) peuvent commencer à s'atténuer dans les 3 jours qui suivent le début du traitement par TOBREX.

#### **Quels sont les ingrédients de TOBREX?**

Ingrédient médicinal : tobramycine à 0,3 % p/p (3,0 mg/g)

Ingrédients non médicinaux :

**Agent de conservation** : chlorobutanol à 0,5 % p/p

**Autres ingrédients** : huile minérale, gelée de pétrole.

#### **Sous quelles formes se présente TOBREX?**

TOBREX se présente en gouttes ophtalmiques et en onguent ophtalmique.

**TOBREX ne doit pas être utilisé si vous êtes allergique à :**

- la tobramycine;
- l'un des autres ingrédients entrant dans la composition de TOBREX (voir **Quels sont les ingrédients de TOBREX?**);
- d'autres antibiotiques de la classe des aminosides tels que l'amikacine, la gentamycine, la kanamycine, la paromomycine ou la streptomycine.

**Pour essayer d'éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre TOBREX. Informez-le de tous vos problèmes de santé ou maladies, notamment si :**

- vous êtes enceinte, pensez l'être ou planifiez le devenir. Vous devrez avoir une discussion avec votre professionnel de la santé au sujet des bienfaits et des risques liés à l'utilisation de TOBREX durant la grossesse.
- vous allaitez. L'emploi de TOBREX est déconseillé durant l'allaitement. On ne sait pas si TOBREX passe dans le lait maternel.
- Si vous avez ou avez déjà eu des maladies telles que la myasthénie grave ou la maladie de Parkinson. Ce type d'antibiotiques peut aggraver la faiblesse musculaire.

**Autres mises en garde :**

**Pendant que vous utilisez TOBREX**

- **Conduire un véhicule ou utiliser une machine :** Votre vision peut être momentanément floue immédiatement après avoir utilisé TOBREX. Avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine, attendez que votre vision soit redevenue normale.
- **Si vous portez des lentilles cornéennes :**
  - Vous ne devez pas porter des lentilles cornéennes si vous avez une infection oculaire.
- Si les signes d'infection oculaire ne diminuent pas en 3 jours ou s'ils s'aggravent, informez-en votre professionnel de la santé.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**

L'utilisation de TOBREX conjointement avec d'autres médicaments n'a fait l'objet d'aucune étude.

Si vous utilisez l'un des produits suivants, informez-en votre professionnel de la santé :

- D'autres antibiotiques de la même famille (aminosides) tels que l'amikacine, la gentamycine, la kanamycine, la paromomycine ou la streptomycine.

Conservez toujours une liste de vos médicaments et présentez-la à votre professionnel de la santé lorsqu'il vous prescrit un nouveau médicament. Il est important que votre professionnel de la

santé prenne connaissance de tous les médicaments et suppléments que vous prenez avant de vous prescrire TOBREX.

### Comment prendre TOBREX?

#### Dose habituelle (adultes et enfants de 1 an ou plus) :

La dose habituelle dépend du type d'infection et de la gravité de l'infection :

- En cas d'**infection oculaire légère ou modérée**, votre professionnel de la santé pourrait vous recommander d'appliquer un ruban d'onguent d'environ 1,25 cm (½ po) dans l'œil ou les yeux affectés, de 2 à 3 fois par jour.
- En cas d'**infection oculaire grave**, la dose peut être augmentée et aller jusqu'à un ruban d'onguent d'environ 1,25 cm (½ po) dans l'œil ou les yeux affectés toutes les 3 à 4 heures.

Votre professionnel de la santé vous indiquera la quantité que vous devez utiliser chaque jour. Si vous avez des questions au sujet du médicament, n'hésitez pas à les lui poser.

#### Comment utiliser TOBREX :



1. Lavez-vous les mains.
2. Inclinez la tête en arrière.
3. Posez un doigt sur votre joue tout juste sous l'œil et abaissez doucement votre paupière inférieure de manière à former une « poche en V » entre la paupière inférieure et l'œil.
4. Déposez une petite quantité (ruban de 1,25 cm [½ po]), de TOBREX dans la « poche en V ». **Assurez-vous que la pointe du tube ne touche pas** votre œil afin d'éviter de contaminer l'onguent.
5. Regardez vers le bas avant de fermer votre œil.
6. Remettez le bouchon sur le tube.

#### Si vous utilisez d'autres médicaments en gouttes ophtalmiques ou en onguent ophtalmique :

- Attendez au moins 5 minutes entre l'administration d'un médicament et celle du suivant.
- Instillez les médicaments en gouttes ophtalmiques avant d'appliquer l'onguent ophtalmique.

#### Surdosage :

Si vous pensez avoir appliqué une trop grande quantité de TOBREX ou si vous avez accidentellement avalé le médicament, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez d'administrer TOBREX, appliquez la quantité indiquée comme prévu. Cependant, s'il est bientôt l'heure de la prochaine dose, sautez la dose oubliée et revenez à votre horaire de traitement habituel. **Ne doublez pas** la dose pour compenser une dose oubliée.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TOBREX?**

Lorsque vous appliquez TOBREX, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également les mises en garde et les précautions.

Les effets secondaires suivants sont courants; ils ont touché environ 3 patients sur 100 :

- démangeaisons et enflure des paupières
- rougeur oculaire
- larmoiement

**Autres effets secondaires :**

- troubles oculaires. p. ex. :
  - écoulement oculaire
  - sécheresse oculaire, démangeaisons oculaires ou enflure de l'œil
  - formation accrue de larmes
  - lésion de la cornée (la cornée est la membrane transparente à la surface de l'œil)
  - vision floue
  - allergie oculaire
  - chute des cils
- maux de tête
- problèmes cutanés tels qu'enflure, urticaire, démangeaisons ou sécheresse de la peau, taches blanches sur la peau.

| <b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>  |  |              |   |
|---|--|--------------|---|
| Symptôme ou effet   | Communiquez avec votre professionnel de la santé |              | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement |
|   | Cas graves seulement                             | Tous les cas |   |
| <b>INCONNU</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Signes de réaction allergique :</li> <li>• éruption cutanée</li> <li>• urticaire</li> <li>• démangeaisons</li> <li>• rougeur, enflure, bulles ou peau qui pèle, avec ou sans</li> </ul> |  |              | ✓   |

| Effets secondaires graves et mesure à prendre  |  |  |                                    |
|--|--|--|------------------------------------|
| Symptôme ou effet  | Communiquez avec votre professionnel de la santé |  | Cessez de prendre le médicament et |
| fièvre <ul style="list-style-type: none"> <li>• respiration sifflante</li> <li>• sensation de serrement dans la poitrine ou la gorge</li> <li>• difficulté à respirer ou à parler</li> <li>• voix inhabituellement rauque</li> <li>• enflure de la bouche, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge</li> </ul>                             |  |  |                                    |
| <b>INCONNU</b><br>Kératite (inflammation de la cornée – la membrane transparente qui recouvre l’œil) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• altération de la vue</li> <li>• douleur oculaire</li> <li>• sensibilité à la lumière (photophobie)</li> <li>• difficulté à ouvrir les paupières à cause de la douleur ou d’une irritation</li> </ul> |  |  | ✓                                  |

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

|   |
|---|
| <p><b>Déclaration des effets secondaires</b></p> <p>Vous pouvez déclarer à Santé Canada tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation d'un produit de santé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• en visitant la page Web sur la <u>déclaration des effets indésirables</u> (<a href="https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html">https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html</a>) pour obtenir de l'information sur la façon de signaler un effet indésirable en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou</li> <li>• en composant le 1-866-234-2345 (sans frais).</li> </ul> <p><i>REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.</i></p> |
|---|

**Conservation :**

- Conservez le médicament à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).
- Jetez le produit 28 jours après l'ouverture initiale du flacon. La meilleure façon de procéder pour jeter le produit est de recourir à un programme de récupération. Vérifiez auprès de votre pharmacien pour savoir comment mettre au rebut les médicaments inutilisés.
- Le flacon doit être fermé hermétiquement.
- Rangez le produit hors de la vue et de la portée des enfants.

**Pour en savoir plus sur TOBREX :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Elle renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le [site Web de Santé Canada](#), le site du fabricant ([www.novartis.ca](http://www.novartis.ca)), ou encore, en composant le 1-800-363-8883.

Ce dépliant a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision : 20 août 2019