

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TOBREX oogzalf, 3 mg/g

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 gram zalf bevat 3,0 mg tobramycine.

Hulpstof met bekend effect: geconserveerd met 0,5 mg chloorbutanol

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogzalf

(Bijna) witte zalf

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van externe infecties van het oog en zijn adnexa, veroorzaakt door bacteriën die gevoelig zijn voor tobramycine bij volwassenen en kinderen ouder dan 1 jaar. Men dient rekening te houden met de officiële aanbevelingen betreffende het adequate gebruik van antibiotica.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen ouder dan 1 jaar

Tenminste 1 cm van de zalf op de binnenzijde van het onderste ooglid aanbrengen en dit om de drie à vier uur herhalen. De duur van de behandeling is afhankelijk van de aard van de infectie en kan 5 tot 15 dagen bedragen.

Pediatrische patiënten

TOBREX oogzalf kan bij kinderen ouder dan 1 jaar in dezelfde dosering worden gebruikt als bij volwassenen. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1. De veiligheid en werkzaamheid van TOBREX oogzalf bij kinderen jonger dan 1 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Klinische studies hebben aangetoond dat dosisaanpassingen voor gebruik bij ouderen niet nodig zijn.

Wijze van toediening

Bij gelijktijdige behandeling met andere lokale oogheelkundige geneesmiddelen dient er minstens 5 minuten tussen de opeenvolgende toedieningen te zitten. Oogzalven moeten als laatst worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Voorgeschiedenis van een ernstige overgevoeligheidsreactie (bijvoorbeeld anafylactisch shock) op andere aminoglycosiden met name kanamycine, neomycine en gentamicine.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alleen voor oculair gebruik

Bij sommige patiënten kan een overgevoeligheidsreactie voor lokaal toegediende aminoglycosiden optreden (zie rubriek 4.3). De ernst van overgevoeligheidsreacties kan variëren van lokale effecten tot gegeneraliseerde reacties zoals erytheem, jeuk, urticaria, huiduitslag, anafylaxie, anafylactoïde reacties, of bulleuze reacties (zie rubriek 4.8). Indien een overgevoeligheidsreactie optreedt, moet de behandeling met tobramycine worden stopgezet en een adequate therapie worden ingezet

Kruisovergevoeligheid met andere aminoglycosiden (met name kanamycine, gentamicine en neomycine) kan optreden. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat patiënten die gesensibiliseerd worden voor topisch oculair tobramycine ook gevoelig kunnen zijn voor andere topische en/of systemische aminoglycosiden.

Er zijn ernstige bijwerkingen opgetreden waaronder neurotoxiciteit, ototoxiciteit en nefrotoxiciteit bij patiënten die een systemische behandeling met tobramycine kregen. Voorzichtigheid is geboden met gelijktijdig gebruik met systemische aminoglycosiden.

Voorzichtigheid is geboden wanneer TOBREX oogzalf wordt voorgeschreven aan patiënten met bekende neuromusculaire aandoeningen of bij patiënten waarbij dit vermoed wordt, zoals myasthenia gravis of de ziekte van Parkinson. Aminoglycosiden kunnen spierzwakte verergeren vanwege hun mogelijke effect op de neuromusculaire functie.

Zoals geldt voor elk antibioticum, kan langdurig gebruik een overgroei van niet gevoelige organismen, met inbegrip van fungi, veroorzaken. Wanneer zich tijdens de behandeling een superinfectie voordoet, dienen de nodige therapeutische maatregelen te worden genomen.

Kruisresistentie kan voorkomen tussen de verschillende antibiotica in de aminoglycosidengroep.

Tijdens een behandeling van een oculaire infectie wordt het dragen van contactlenzen ontraden. TOBREX oogzalf mag niet toegediend worden wanneer contactlenzen gedragen worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen klinisch relevante interacties beschreven bij topisch gebruik in de ogen. Er zijn geen klinische interactiestudies uitgevoerd met TOBREX oogzalf.

Hoewel na toediening in het oog slechts kleine hoeveelheden tobramycine de systemische circulatie bereiken, dient men rekening te houden met de interacties die zijn gemeld bij systemisch gebruik van tobramycine.

Als er meer dan één topisch oftalmisch geneesmiddel wordt gebruikt, moet er minstens 5 minuten tijd zitten tussen de toedieningen. Oogzalven worden als laatste toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bekend van een effect van gebruik van topisch oftalmisch tobramycine op de vruchtbaarheid bij de mens.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van topische tobramycine in het oog bij zwangere vrouwen. Tobramycine passeert de placenta. Echter, na oculaire toepassing is de systemische

blootstelling zeer laag. Uit dieronderzoek is geen reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Op strikte indicatie kan TOBREX oogzalf worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Tobramycine wordt uitgescheiden in de humane melk, zoals geobserveerd bij IM en IV doseringen. Effecten op de zuigeling worden niet verwacht aangezien de systemische blootstelling aan tobramycine bij de zwangere vrouw verwaarloosbaar zal zijn. TOBREX oogzalf kan gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

TOBREX oogzalf heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Toediening van de zalf kan echter leiden tot tijdelijk wazig zien of andere visuele stoornissen die van invloed zijn op de rijvaardigheid of het bedienen van machines. Als wazig zien optreedt na het aanbrengen van de zalf, moet de patiënt wachten tot het zicht weer helder wordt alvorens een voertuig te besturen of een machine te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinisch onderzoek waren oculaire hyperemie en ongemak in het oog de meest frequent gemelde bijwerkingen, die respectievelijk bij ongeveer 1,4% en 1,2% van de patiënten optraden

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens klinische studies en door postmarketing ervaring met TOBREX oogzalf en zijn ingedeeld volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

| | |
|---------------------------------------|--|
| Immuunsysteemaandoeningen | |
| Soms: | overgevoeligheid |
| Niet bekend: | anafylactische reactie |
| Zenuwstelselaandoeningen | |
| Soms: | hoofdpijn |
| Oogaandoeningen | |
| Vaak: | ongemak in het oog, oculaire hyperemie |
| Soms: | keratitis, abrasie van de cornea, gezichtsverlies, wazig zien, erytheem van het ooglid, oedeem van de conjunctiva, ooglidooedeem, oogpijn, droge ogen, oogafscheiding, pruritus aan het oog, verhoogde tranenvloed |
| Zelden: | keratitis punctata |
| Zeer zelden: | ooginfectie (secundair) |
| Niet bekend: | oogallergie, oogirritatie (branden en prikken na instillatie) |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | |
| Soms: | urticaria, dermatitis, madarose, leukodermie, pruritus, droge huid |
| Niet bekend | rash, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme |

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bij patiënten die een systemische behandeling met tobramycine kregen, zijn ernstige bijwerkingen opgetreden waaronder neurotoxiciteit, ototoxiciteit en nefrotoxiciteit (zie rubriek 4.4).

Bij sommige patiënten kan gevoeligheid voor topisch toegediende aminoglycosiden optreden (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

TOBREX 3 mg/g oogzalf mag bij kinderen van 1 jaar en ouder in dezelfde dosis worden gebruikt als bij volwassenen. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1. De

veiligheid en werkzaamheid bij kinderen jonger dan 1 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 4.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Een lokale overdosis treedt waarschijnlijk niet op of wordt niet met toxiciteit in verband gebracht. Overdosering is onwaarschijnlijk vanwege de beperkte capaciteit van de conjunctivaalzak van het oog. Een lokale overdosis kan uit het oog/de ogen worden gespoeld met lauw water.

De totale hoeveelheid tobramycine in een tube oogzalf is te klein om bijwerkingen te veroorzaken na onbedoelde orale inname. Daarbij wordt tobramycine na orale toediening vrijwel niet geabsorbeerd. Een vermoedelijke inname moet symptomatisch en ondersteunend worden behandeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oftalmologica; anti-infectiemiddelen

ATC code: S01AA12

Werkingsmechanisme

Tobramycine is een bactericide antibioticum uit de groep van de aminoglycosiden. Het heeft zijn primaire werking op bacteriële cellen door remming van de samenvoeging en synthese van polypeptiden op het ribosoom.

Resistentiemechanisme

Resistentie tegen tobramycine vindt plaats via verschillende mechanismen waaronder (1) wijziging van de ribosomale subunit in de bacteriecel; (2) interventie in het transport van tobramycine in de cel en (3) enzymatische inactivatie van tobramycine door adenyllylering, fosforylering en acetylering. De genetische informatie ten aanzien van de productie van enzymen verantwoordelijk voor inactivatie kan zich bevinden op het bacteriële chromosoom of op plasmiden. Kruisresistentie tussen aminoglycosiden kan voorkomen.

Breekpunten

De breekpunten en het *in-vitro* spectrum zoals dat hieronder gepresenteerd wordt, zijn gebaseerd op systemisch gebruik. Deze breekpunten zijn mogelijk niet toepasbaar op topisch oculair gebruik van het geneesmiddel omdat lokaal hogere concentraties bereikt worden en de lokale fysisch-chemische omstandigheden de activiteit van het middel op de plaats van toepassing kunnen beïnvloeden. Volgens EUCAST zijn de volgende breekpunten gedefinieerd voor tobramycine:

| | |
|----------------------------|------------------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i> | S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l |
| <i>Pseudomonas spp.</i> | S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l |
| <i>Acinetobacter spp.</i> | S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l |
| <i>Staphylococcus spp.</i> | S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l |
| Niet soort-gerelateerd | S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l |

De informatie in onderstaande tabel geeft een indicatie over de waarschijnlijkheid dat micro-organismen gevoelig zijn voor tobramycine in TOBREX oogzalf. Bacteriestammen verkregen uit externe ooginfecties zoals conjunctivitis zijn opgenomen in de tabel.

De prevalentie van verworven resistentie voor bepaalde species kan zowel geografisch als in de tijd variëren. Lokale informatie omtrent resistentie is gewenst, in het bijzonder wanneer ernstige infecties behandeld worden. Indien nodig dient advies van een deskundige te worden ingeroepen, in het bijzonder wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat gebruik van tobramycine bij op zijn minst sommige typen infecties twijfelachtig is.

GEWOONLIJK GEVOELIGE ORGANISMEN

Aerobe grampositieve micro-organismen

Bacillus megaterium
Bacillus pumilus
Corynebacterium accolens
Corynebacterium bovis
Corynebacterium macginleyi
Corynebacterium pseudodiphtheriticum
Kocuria kristinae
Staphylococcus aureus (methicilline-gevoelig – MSSA)

Aerobe gramnegatieve micro-organismen

Acinetobacter junii
Acinetobacter ursingii
Citrobacter koseri
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Moraxella osloensis
Morganella morganii
Neisseria perflava
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia liquifaciens

SOORTEN WAARBIJ VERWORVEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN ZIJN

Acinetobacter baumannii
Bacillus cereus
Bacillus thuringiensis
Kocuria rhizophila
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus (methicilline gevoelig – MSSH)
Staphylococcus haemolyticus (methicilline-resistent – MRSH) *
Staphylococcus – andere coagulase-negatieve stammen
Serratia marcescens

INHERENT RESISTENTE SOORTEN

Aerobe grampositieve micro-organismen

Enterococci faecalis
Staphylococcus aureus (methicilline resistent - MRSA)¹
Streptococcus mitis
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus sanguis

Aerobe gramnegatieve micro-organismen

Chryseobacterium indologenes

Haemophilus influenza
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobe bacteriën

Propionibacterium acnes

* Resistentie meer dan 50%

- 1 Het beta-lactam (bijvoorbeeld meticilline, penicilline) resistentie fenotype is niet gerelateerd aan het aminoglycoside resistentie fenotype en beiden zijn niet gerelateerd aan de virulentie - en pathogene fenotypen. Veel meticilline-resistente stafylokokken zijn resistent voor tobramycine bevonden (en voor andere aminoglycosiden). Echter, deze resistente stafylococci isolaten (resistent zoals gedefinieerd door de MIC brekpunten) kunnen over het algemeen succesvol behandeld worden met topicaal toegepaste tobramycine

Pediatrische patiënten

Meer dan 600 pediatrie patiënten werden opgenomen in 10 klinische studies met tobramycine oogdruppels of oogzalf voor de behandeling van bacteriële conjunctivitis, blefaritis of blefaroconjunctivitis. Deze patiënten varieerden in leeftijd van 1 tot 18 jaar. In het algemeen was het veiligheidsprofiel bij pediatrie patiënten vergelijkbaar met het profiel bij volwassen patiënten. Er kan geen doseringsadvies voor kinderen jonger dan 1 jaar gegeven worden, wegens gebrek aan informatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na toediening in de ogen wordt tobramycine in geringe mate geabsorbeerd door de cornea en de conjunctiva, en in zeer geringe mate in het oog. De systemische blootstelling is zeer laag. Systemisch geabsorbeerd tobramycine bindt voor ongeveer 10% aan plasma-eiwitten. Tobramycine wordt bijna niet gemetaboliseerd en wordt voornamelijk in de urine uitgescheiden. De plasma eliminatie-halfwaardetijd is 2-3 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische data laten zien dat er geen gevaar voor de mens is, gebaseerd op conventionele studies naar herhaalde blootstellingstoxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeniteit en toxiciteit op het gebied van voortplanting en ontwikkeling.

Effecten van renale toxiciteit en ototoxiciteit werden gezien bij blootstellingen die ruim boven de maximale blootstellingen bij mensen liggen, waardoor deze weinig relevant zijn bij klinisch gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Chloorbutanol
Vloeibare paraffine
Witte, zachte paraffine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na opening van de tube nog 4 weken houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium tube met een epoxyfenol laklaag met HPDE doseertip en dop.
Elke tube bevat 3,5 g steriele oogzalf.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Pharma B.V.
Haaksbergweg 16
1101 BX Amsterdam

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 10225

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 december 1984
Datum van laatste verlenging: 4 december 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.6 en 5.3: 8 februari 2023.