

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TOBREX B.I.D. 3 mg/ml oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml bevat 3 mg tobramycine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing.

De oplossing is helder en kleurloos.

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 één jaar.

Men dient rekening te houden met de officiële aanbevelingen betreffende het adequate gebruik van antibiotica.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering is tweemaal daags één druppel TOBREX B.I.D. oogdruppels in de conjunctivaalzak ('s morgens en 's avonds) gedurende 7±1 dagen. In ernstige gevallen: op de eerste dag, overdag vier keer indruppelen. Daarna tweemaal daags, overdag, één druppel in ieder oog totdat de behandelingsperiode van in totaal 7±1 dagen is voltooid.

Wijze van toediening

Nadat de dop van het flesje is afgehaald, moet de beveiligingsring (indien deze los zit) worden verwijderd voordat het geneesmiddel wordt gebruikt.

Om besmetting van de druppelteller en de oplossing te voorkomen, moet erop gelet worden dat de druppelteller van het flesje niet in contact komt met de oogleden, omliggende gebieden of andere oppervlakken. Houd het flesje goed gesloten wanneer het niet wordt gebruikt.

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.

Gebruik bij bejaarden

Een aanpassing van de dosering is niet nodig bij bejaarde patiënten.

Pediatrische patiënten

Tobrex B.I.D. oogdruppels kan bij kinderen ouder dan één jaar in dezelfde dosering worden gebruikt als bij volwassenen. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1. De

veiligheid en werkzaamheid bij kinderen jonger dan één jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Gebruik bij lever- en nierfunctiestoornissen

Toediening van tobramycine in het oog levert slechts een zeer geringe systemische blootstelling op.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Uitsluitend voor lokaal gebruik in het oog. Niet voor injectie in het oog.

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

Ernstige bijwerkingen, waaronder neurotoxiciteit, ototoxiciteit en nefrotoxiciteit, zijn opgetreden bij patiënten die met systemische tobramycine werden behandeld. Bij gelijktijdig gebruik is voorzichtigheid geboden.

Zoals bij alle antibiotica, kan langdurig gebruik een overgroei van niet gevoelige organismen tot gevolg hebben, waaronder fungi. Als zich een superinfectie voordoet, moet een adequate therapie worden ingezet.

Kruisresistentie kan voorkomen tussen de verschillende antibiotica in de aminoglycosidengroep.

Contactlenzen

Het dragen van contactlenzen wordt niet aanbevolen tijdens de behandeling van een ooginfectie. TOBEX B.I.D. oogdruppels bevat benzododecijniumbromide, wat oogirritatie kan veroorzaken en waarvan bekend is dat het zachte contactlenzen verkleurt. Vermijd contact met zachte contactlenzen. Als patiënten contactlenzen mogen dragen, moeten ze geadviseerd worden hun contactlenzen uit te doen voordat ze dit middel aanbrengen en minstens 15 minuten te wachten voordat ze hun lenzen weer inbrengen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen klinisch relevante interacties beschreven bij topisch gebruik in het oog. Er zijn geen klinische interactiestudies uitgevoerd met TOBEX B.I.D. oogdruppels.

Als er meer dan één topisch oftalmisch geneesmiddel wordt gebruikt, moeten de geneesmiddelen met een interval van minstens 5 minuten worden toegediend. Oogzalven moeten als laatste worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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 TOBRX B.I.D oogdruppels worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Effecten op de zuigeling worden niet verwacht aangezien de systemische blootstelling aan tobramycine bij de zwangere vrouw verwaarloosbaar zal zijn. TOBREX B.I.D. oogdruppels kan gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

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

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

TOBREX B.I.D. oogdruppels heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Echter, kunnen tijdelijk wazig zien of andere visuele stoornissen van invloed zijn op de rijvaardigheid of het bedienen van machines. Als wazig zien optreedt bij indruppeling, 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 B.I.D. oogdruppels en zijn geklasseerd 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.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Soms:</i> overgevoeligheid <i>Niet bekend:</i> anafylactische reactie
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Soms:</i> hoofdpijn
Oogaandoeningen	<i>Vaak:</i> ongemak in het oog, oculaire hyperemie <i>Soms:</i> keratitis, cornea-abrasie, gezichtsverlies, wazig zicht, erytheem van het ooglid, conjunctivaal oedeem, oedeem van het ooglid, oogpijn, droge ogen, oogafscheiding, oogpruritus, verhoogde traanproductie (tranen), aandoening van het ooglid <i>Niet bekend:</i> allergische reactie in het oog, oogirritatie (branden en prikken), pruritus van de oogleden
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Soms:</i> urticaria, dermatitis, madarose, leucoderma, pruritus, droge huid <i>Niet bekend:</i> Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme, rash

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Ernstige bijwerkingen, waaronder neurotoxiciteit, ototoxiciteit en nefrotoxiciteit, zijn opgetreden bij patiënten die met systemische tobramycine werden behandeld (zie rubriek 4.4).

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

Pediatrische patiënten

TOBEX B.I.D. oogdruppels mag worden gebruikt bij kinderen vanaf 1 jaar en ouder met dezelfde dosis 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 en 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 nationale meldsysteem:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Overdosering is onwaarschijnlijk vanwege de beperkte capaciteit van de conjunctivaalzak van het oog. De totale hoeveelheid tobramycine in een flesje oogdruppels is te klein om schadelijke effecten te veroorzaken na onbedoelde intraveneuze of orale toediening. Daarbij wordt tobramycine oraal vrijwel niet geresorbeerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ophthalmologica; anti-infectie middelen

ATC code: S01A A12

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 B.I.D. oogdruppels. 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 stafylococcon isolaten (resistent zoals gedefinieerd door de MIC breekpunten) kunnen over het algemeen succesvol behandeld worden met topicaal toegepaste tobramycine

Pediatrie patiënten

Meer dan 600 patiënten werden opgenomen in tien klinische studies met tobramycine oogdruppels of oogzalf voor de behandeling van bacteriële conjunctivitis, blefaritis of blefaroconjunctivitis. Deze patiënten varieerden in leeftijd van één tot 18 jaar. In het algemeen was het veiligheidsprofiel bij pediatrie patiënten vergelijkbaar met het profiel van volwassen patiënten. Er kan geen doseringsadvies voor kinderen jonger dan één 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 zeer gering 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

Gebaseerd op proefdierstudies op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit blijkt dat bij hoge systemische blootstelling aan tobramycine de belangrijkste toxiciteit van tobramycine bestaat uit de renale toxiciteit en toxiciteit voor het cochleovestibulaire apparaat (ototoxiciteit). Bij toediening van de aanbevolen klinische dosis in het oog is de systemische blootstelling veel lager dan die waarbij deze toxiciteit werd waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Xanthan gum (E415),
Benzododeciniumbromide (BDAB),
Mannitol (E421),
Trometamol,
Boorzuur (E284),
Polysorbaat 80,
Zwavelzuur (E513) en/of natriumhydroxide (E524) (voor het instellen van de pH),
Gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bekend.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Vier weken na eerste opening weggoaien.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

TOBREX B.I.D. oogdruppels wordt geleverd in een ondoorzichtige lage dichtheids polyethyleen flacon met druppelopzet van 5 ml, met polypropyleen schroefdop (DROPTAINER).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Novartis Pharma B.V.
Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
Telefoon: 026 - 37 82 111
E-mail: mid.phnlar@novartis.com

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

RVG 28141

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 juni 2004.
Datum van laatste verlenging: 24 juni 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 9 maart 2017