

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Tobramycine CF 10 mg/ml, injectievloeistof</b>	RVG 57429	
<b>Tobramycine CF 40 mg/ml, injectievloeistof</b>	RVG 57430	
Tobramycinesulfaat, overeenkomend met 10 mg tobramycine per ml injectievloeistof		
Tobramycinesulfaat, overeenkomend met 40 mg tobramycine per ml injectievloeistof		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1-1</b>

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tobramycine CF 10 mg/ml, injectievloeistof  
Tobramycine CF 40 mg/ml, injectievloeistof

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tobramycine CF 10 mg/ml injectievloeistof bevat tobramycinesulfaat, overeenkomend met 10 mg tobramycine per ml injectievloeistof.

Tobramycine CF 40 mg/ml injectievloeistof bevat tobramycinesulfaat, overeenkomend met 40 mg tobramycine per ml injectievloeistof.

Hulpstoffen: o.a. natriummetabisulfaat (E223)

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Injectievloeistof.

Heldere oplossing, nagenoeg vrij van deeltjes, (nagenoeg) kleurloos.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Tobramycine is bestemd voor de kortdurende behandeling van ernstige infecties, veroorzaakt door voor tobramycine gevoelige micro-organismen, met name Gram-negatieve micro-organismen.

Het gebruik van tobramycine in combinatie met andere antimicrobiële middelen die werkzaam zijn tegen stafylokokken kan worden overwogen bij ernstige stafylokokkeninfecties, waarbij het gebruik van andere minder toxische geneesmiddelen gecontra-indiceerd is en indien de bacteriële gevoeligheidstesten en het klinische beeld het gebruik rechtvaardigen.

In combinatie met andere geschikte antimicrobiële middelen kan tobramycine ook overwogen worden bij de behandeling van gecompliceerde urineweginfecties, peritonitis, pneumonie, ernstige huidinfecties inclusief infecties bij brandwonden.

Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik en voorschrijven van antimicrobiële middelen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Zoals voor sommige andere aminoglycosiden geldt, kan bij patiënten tussen 12 en 65 jaar en met normale nierfunctie worden overwogen de dagdosis van tobramycine voor de behandeling van infecties zoals lagere luchtweginfecties, peritonitis of ernstige urineweginfecties in één gift per dag toe te dienen. Dit dient op geleide van het antibiogram, onder controle van de nierfunctie en bloedspiegel te geschieden. Voorts is een

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2010-10	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> AB/080358	<b>Rev.</b> 3.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Tobramycine CF 10 mg/ml, injectievloeistof</b>	RVG 57429	
<b>Tobramycine CF 40 mg/ml, injectievloeistof</b>	RVG 57430	
Tobramycinesulfaat, overeenkomend met 10 mg tobramycine per ml injectievloeistof Tobramycinesulfaat, overeenkomend met 40 mg tobramycine per ml injectievloeistof		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1-2</b>

initiële audiogram en het vervolgen van effecten op het gehoor en de evenwichtsfunctie aan te bevelen. De duur van de behandeling met dit doseringsregime dient zo kort mogelijk te zijn (niet langer dan 10 dagen). In andere gevallen, bij patiënten met een normale nierfunctie, kan de dagdosis over twee of drie giften verdeeld worden. Er zijn onvoldoende gegevens om de éénmaal daagse dosering aan te bevelen voor de behandeling van levensbedreigende infecties veroorzaakt door *Pseudomonas* of *Serratia* of bij patiënten met mucoviscidose, nierstoornissen of onderdrukt immuunsysteem.

Voor de berekening van de correcte dosering moet uitgegaan worden van het lichaamsgewicht van de patiënt vóór aanvang van de behandeling. Tobramycine mag zowel intramusculair als intraveneus gegeven worden.

#### **Patiënten met een normale nierfunctie:**

**Kinderen:** 5 mg/kg per dag in 3 gelijke doses om de 8 uur.

**Volwassenen met ernstige infecties:** 3 mg/kg per dag in 3 gelijke doses om de 8 uur.

**Volwassenen met levensbedreigende infecties:** doses tot 5 mg/kg per dag mogen worden toegediend in 3 of 4 gelijke doses. Deze dosis dient te worden verlaagd tot 3 mg/kg per dag zodra de klinische toestand dit toelaat. Om een verhoogde kans op toxiciteit ten gevolge van zeer hoge bloedspiegels te vermijden, mag de dosering 5 mg/kg per dag niet overschreden worden tenzij de serumspiegels worden gecontroleerd. Om bij patiënten met cystische fibrose therapeutische longspiegels te bereiken kan het noodzakelijk zijn om tot 8 à 10 mg/kg per dag in gelijke doses verdeeld toe te dienen. Omdat serumspiegels van tobramycine interindividueel sterk kunnen variëren dienen de serumspiegels gemeten te worden.

**Prematuren en pasgeborenen tot de leeftijd van 1 week:** doses tot 4 mg/kg per dag mogen worden toegediend in twee gelijke doses om de 12 uur. Gebruikelijke duur van de behandeling bedraagt 7 tot 10 dagen. Een langduriger behandeling kan noodzakelijk zijn bij hardnekkige en gecompliceerde infecties. Het verdient aanbeveling om de nierfunctie en de gehoor- en evenwichtsfunctie te controleren, omdat neurotoxiciteit vaker voorkomt wanneer de behandeling langer dan 10 dagen duurt.

#### **Patiënten met gestoorde nierfunctie:**

Indien mogelijk dienen serumspiegels van tobramycine hier te worden bepaald. Na een startdosis van 1 mg/kg, moet de dosering bij deze patiënten worden aangepast, dan wel door verlaging van de dosis per 8 uur, dan wel door verlenging van het dosisinterval. Indien het niet mogelijk is om de serumspiegels van tobramycine rechtstreeks te meten, dienen in beide gevallen de aanpassingen gebaseerd te zijn op het serumcreatininegehalte of de creatinineklaring, omdat de waarden hiervan correleren met de halfwaardetijd van tobramycine. Bij patiënten die gedialyseerd worden is het niet nodig om deze schema's te volgen.

#### **Verlaagde dosis om de 8 uur (schema 1):**

De keuze van de dosis dient gebaseerd te worden op de ernst van de infectie, de gevoeligheid van de verwekker en de specifieke situatie van de patiënt met name de nierfunctie. Een wat onnauwkeurige vuistregel om een verlaagde dosis te berekenen met handhaving van een 8-uurs interval bij patiënten van wie een stabiele serum creatiniewaarde bekend is, is deling van de normaal aanbevolen dosis door het serum creatinine gehalte van de patiënt (uitgedrukt in mg per 100 ml).

#### **Verlenging van het tijdsinterval tussen twee doseringen, bij een onveranderde dosis per toediening (schema 2):**

Men kan in het algemeen het doseringsinterval (uitgedrukt in uren) berekenen door de serumcreatinine waarde van de patiënt (uitgedrukt in mg per 100 ml) te vermenigvuldigen met 6.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2010-10	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> AB/080358	<b>Rev.</b> 3.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Tobramycine CF 10 mg/ml, injectievloeistof</b>	RVG 57429	
<b>Tobramycine CF 40 mg/ml, injectievloeistof</b>	RVG 57430	
Tobramycinesulfaat, overeenkomend met 10 mg tobramycine per ml injectievloeistof		
Tobramycinesulfaat, overeenkomend met 40 mg tobramycine per ml injectievloeistof		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1-3</b>

Het gebruik van de aangepaste doseringsschema's (schema 1 en 2) dient samen te gaan met een nauwkeurige klinische observatie van de patiënt in combinatie met laboratorium bepalingen, op geleide waarvan, indien noodzakelijk, de schema's worden aangepast.

#### **Dosering bij zwaarlijvige patiënten:**

De juiste dosering kan berekend worden door de geschatte vetvrije lichaamsmassa van de patiënt te vermeerderen met 40% van het overgewicht als basis om de dosering in mg/kg te berekenen.

Bij levensbedreigende infecties mogen de aanbevolen doseringen met 50% worden verhoogd. Het serum ureum en serum creatinine gehalte kunnen alleen als maat voor het schatten van de gestoorde nierfunctie worden gebruikt, indien zij het gevolg zijn van een gestabiliseerde renale acidose.

#### **Toediening**

##### ***Intramusculaire toediening:***

Tobramycine kan direct na opzuigen uit de flacon intramusculair worden toegediend.

##### ***Intraveneuze toediening:***

De intraveneuze dosis is dezelfde als de intramusculaire.

Voor intraveneuze toediening moet de oplossing eerst verdund worden (zie "6.6 Instructies voor gebruik").

De verdunde oplossing dient over een periode van 20 tot 60 minuten te worden geïnfundeed. Een infusieduur van minder dan 20 minuten kan serum piekspiegels van meer dan 12 µg/ml veroorzaken (zie "4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Tobramycine moet niet met andere geneesmiddelen worden gemengd, maar apart volgens de aanbevolen dosering en wijze van toediening worden gegeven.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Tobramycine is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- een bekende overgevoeligheid voor tobramycinesulfaat of andere aminoglycosiden;
- overgevoeligheid voor sulfiet in de anamnese; vooral astmapatiënten kunnen hierop reageren met bronchospasmen en anafylactische shock.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Behandeling met tobramycine dient onder nauwlettende klinische observatie te geschieden, omdat alle aminoglycosiden ototoxisch en nefrotoxisch kunnen zijn. Zowel vestibulaire als auditieve ototoxiciteit kan voorkomen. Nierfunctie en de functie van de 8<sup>e</sup> hersenzenuw dienen gecontroleerd te worden bij normale patiënten die langer dan 14 dagen met tobramycine behandeld worden. Vanwege de potentiële nefrotoxiciteit van tobramycine moeten de nierfunctie en de functie van de 8<sup>e</sup> hersenzenuw nauwlettend worden gecontroleerd bij patiënten met een aangetoonde of vermoede nierinsufficiëntie en bij patiënten met een aanvankelijk normale nierfunctie die tijdens de behandeling tekenen van nierinsufficiëntie gaan vertonen. Een dergelijke nierfunctiestoornis kan tot uiting komen door cilindrurie, oligurie, proteïnurie of tekenen van stikstofretentie (stijgend serum ureum en serum creatinine). Het komt slechts zelden voor dat nefrotoxiciteit

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2010-10	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> AB/080358	<b>Rev.</b> 3.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Tobramycine CF 10 mg/ml, injectievloeistof</b>	RVG 57429	
<b>Tobramycine CF 40 mg/ml, injectievloeistof</b>	RVG 57430	
Tobramycinesulfaat, overeenkomend met 10 mg tobramycine per ml injectievloeistof		
Tobramycinesulfaat, overeenkomend met 40 mg tobramycine per ml injectievloeistof		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1-4</b>

pas tot uiting komt in de eerste paar dagen na het staken van de therapie. Nefrotoxiciteit geïnduceerd door aminoglycosiden, is gewoonlijk reversibel.

Andere tekenen van neurotoxiciteit kunnen een verdoofd gevoel, prikkelingen in de huid, spierkramp en stuip trekkingen omvatten. Het risico van gehoorverlies geïnduceerd door aminoglycosiden neemt toe met de mate van blootstelling aan ofwel hoge piekconcentraties ofwel hoge dalconcentraties. Het kan voorkomen dat patiënten die schade aan de cochlea oplopen geen symptomen hebben tijdens de therapie die hen waarschuwen voor toxiciteit van de 8<sup>e</sup> hersenzenuw en gedeeltelijke of gehele irreversibele bilaterale doofheid kan zich verder ontwikkelen nadat het geneesmiddel is gestaakt.

Tobramycine moet uitsluitend worden gebruikt als het therapeutisch voordeel opweegt tegen de potentiële risico's bij patiënten met een latente nier- of 8<sup>e</sup> hersenzenuwbeschadiging, veroorzaakt door eerdere behandeling met potentieel nefrotoxische middelen zoals andere aminoglycosiden, neomycine en/of ototoxische middelen zoals streptomycine, dihydrostreptomycine, polymyxine B, colistine, cefaloridine of viomycine. Hierdoor kan een additief toxisch effect optreden.

Duidelijke tekenen van verminderde nierfunctie, vestibulaire- en/of gehoorfunctie vergen aanpassing van de dosering of het stoppen van de behandeling met tobramycine.

Bij patiënten met uitgebreide brandwonden kan de kinetiek van tobramycine veranderd zijn. Serumspiegelbepalingen zijn dan van belang in verband met doseringsaanpassingen. Bij ernstige nierinsufficiëntie kan de tobramycine-spiegel in de urine te laag zijn om urineweginfecties te bestrijden.

Tobramycine moet met voorzichtigheid worden toegepast bij prematuren en pasgeborenen, omdat door de onvolledig ontwikkelde nierfunctie de halfwaardetijd van het geneesmiddel verlengd is.

Serum piek- en dalspiegels moeten regelmatig bepaald worden tijdens de therapie. Lang aangehouden spiegels boven de 12 µg/ml moeten vermeden worden. Stijging van de dalspiegel (boven de 2 µg/ml) kan wijzen op weefselaccumulatie.

Weefselaccumulatie, oudere leeftijd en oplopende doseringen kunnen bijdragen aan de ototoxiciteit en nefrotoxiciteit. Het is bijzonder belangrijk om de serumspiegels nauwkeurig te controleren bij patiënten met bekende nierafwijkingen. Een bruikbare gedragslijn is het bepalen van serumspiegels na 2 of 3 doses om individuele aanpassing van de dosering mogelijk te maken, en vervolgens om de drie tot vier dagen gedurende de therapie. Indien de nierfunctie verandert, moeten serumspiegels frequenter worden bepaald en de dosering of het doseringsinterval worden aangepast volgens de richtlijnen zoals gegeven in de rubriek "4.2 Dosering en wijze van toediening". Piekspiegels moeten worden bepaald in een serum monster dat is afgenomen binnen 5 minuten na voltooiing van de intraveneuze toediening of 1 uur na intramusculaire toediening. Dalspiegels moeten worden bepaald in een serum monster dat is afgenomen 8 uur na toediening of juist voor toediening van de nieuwe dosis tobramycine. Deze tijdsintervallen zijn slechts bedoeld als richtlijn en kunnen worden aangepast aan de in het ziekenhuis bestaande praktijk. Het is echter belangrijk dat per patiënt geen afwijkingen van het gekozen tijdschema voorkomen, behalve indien het ziekenhuis de beschikking heeft over computer berekende farmacokinetische doseringsprogramma's. De serumbevestigingen zijn in het bijzonder van belang voor controle van de behandeling van ernstig zieke patiënten met wisselende nierfunctie of van hen die zijn geïnfecteerd met verminderd gevoelige micro-organismen dan wel de maximale dosis krijgen.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2010-10	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> AB/080358	<b>Rev.</b> 3.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Tobramycine CF 10 mg/ml, injectievloeistof</b>	RVG 57429	
<b>Tobramycine CF 40 mg/ml, injectievloeistof</b>	RVG 57430	
Tobramycinesulfaat, overeenkomend met 10 mg tobramycine per ml injectievloeistof		
Tobramycinesulfaat, overeenkomend met 40 mg tobramycine per ml injectievloeistof		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1-5</b>

Andere methoden om te controleren op eventuele toxiciteit zijn de creatinineklaring of het serum creatinine gehalte (dit verdient de voorkeur boven het serum ureum), onderzoek van het urinesediment en testen op gehoor- en evenwichtsfunctie. Het in de gaten houden van de nierfunctie is met name van belang bij oudere patiënten, die een verminderde nierfunctie kunnen hebben, die niet duidelijk wordt uit de resultaten van routine testen, zoals BUN of bepaling van het serum creatinine gehalte. Bepaling van de creatinineklaring kan zinvoller zijn.

Neuromusculaire blokkade en verlamming van de ademhalingspijpen is beschreven na parenterale injectie, lokale instillatie (zoals bij orthopedische en abdominale irrigatie of bij lokale behandeling van empyeem) en na orale toediening van aminoglycosiden. Met de mogelijkheid hiervan dient rekening gehouden te worden indien aminoglycosiden worden toegediend, met name bij patiënten die met anaesthetica, neuromusculaire blokkers als tubocurarine, succinylcholine en decamethonium worden behandeld of ingrijpende transfusies met door citraat onstolbaar gemaakt bloed krijgen toegediend. Zie ook rubriek 4.5.

Aminoglycosiden moeten met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met spieraandoeningen, zoals myasthenia gravis of parkinsonisme, aangezien deze geneesmiddelen de spierzwakte kunnen verergeren, vanwege het mogelijke curare-achtige effect op de neuromusculaire functie.

Tijdens de behandeling met tobramycine moet het gehalte aan calcium, magnesium en natrium in het bloed in de gaten worden gehouden.

Bij superinfectie tijdens de behandeling met tobramycine dienen de geëigende maatregelen te worden genomen.

Kruisovergevoeligheid tussen aminoglycosiden kan voorkomen.

Tobramycine CF 10 mg/ml en 40 mg/ml injectievloeistof bevatten sulfiet waardoor reacties van allergische aard bij daarvoor gevoelige individuen kan worden veroorzaakt. Deze reacties kunnen variëren van licht astmatische aanvallen tot soms fatale anafylactische shock.

Hoewel niet geïndiceerd voor intra-oculair en/of subconjunctivaal gebruik, is maculaire en conjunctivale necrose gemeld na dit soort injecties met tobramycine. Het intra-oculair en/of subconjunctivaal gebruik van tobramycine wordt afgeraden.

Aminoglycosiden kunnen in aanzienlijke hoeveelheden worden opgenomen van lichaamsoppervlakten na plaatselijke irrigatie of plaatselijk aanbrengen en kunnen neurotoxiciteit en nefrotoxiciteit veroorzaken.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gelijktijdig of aansluitend gebruik van andere neurotoxische of nefrotoxische antibiotica, met name streptomycine, neomycine, kanamycine, gentamicine, cefaloridine, cefalotine, paromomycine, viomycine, polymyxine B, colistine, vancomycine en amikacine dient vermeden te worden.

Tobramycine moet niet gebruikt worden in combinatie met krachtige diuretica, omdat sommige diuretica zelf ototoxisch zijn en omdat intraveneus toegediende diuretica de toxiciteit verhogen doordat zij de serum- en weefselconcentraties veranderen.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2010-10	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> AB/080358	<b>Rev.</b> 3.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Tobramycine CF 10 mg/ml, injectievloeistof</b>	RVG 57429	
<b>Tobramycine CF 40 mg/ml, injectievloeistof</b>	RVG 57430	
Tobramycinesulfaat, overeenkomend met 10 mg tobramycine per ml injectievloeistof		
Tobramycinesulfaat, overeenkomend met 40 mg tobramycine per ml injectievloeistof		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1-6</b>

Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een verlengde of secundaire apnoe, indien tobramycine wordt toegediend aan patiënten die tevens neuromusculair blokkerende middelen zoals succinylcholine en tubocurarine toegediend krijgen. Indien neuromusculaire blokkering optreedt, kan dit worden bestreden door toediening van calciumzouten.

Tobramycine moet niet voor toediening worden vermengd met bèta-lactam antibiotica aangezien dan wederzijdse inactivering kan optreden. Dergelijke inactivering is niet gevonden bij patiënten met een normale nierfunctie waarbij de geneesmiddelen langs verschillende wegen werden toegediend. Gelijktijdige toediening van cefalosporinen kan een fout-positief verhoogde uitslag van creatininebepalingen veroorzaken.

Het tubulair transport van tobramycine in de nier wordt niet beïnvloed door probenecide.

#### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

##### **Zwangerschap:**

Over gebruik van tobramycine in de zwangerschap bij de mens zijn onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te kunnen beoordelen. Aminoglycosiden passeren de placenta. Bij gebruik van streptomycine tijdens de zwangerschap zijn er verschillende meldingen van volledige irreversibele, bilaterale congenitale doofheid bij kinderen. Tevens is gehoorschade gemeld na gebruik van enkele andere aminoglycosiden. Hoewel dergelijke meldingen voor tobramycine niet bekend zijn, kan het risico voor de foetus of neonaat niet worden uitgesloten. Gezien de accumulatie van tobramycine in de foetale nier, kan een risico op niertoxiciteit niet worden uitgesloten. In dierstudies is ototoxiciteit en nefrotoxiciteit aangetoond na prenatale blootstelling aan tobramycine (zie 5.3). Gebruik van tobramycine tijdens de zwangerschap moet derhalve worden afgeraden, tenzij de noodzaak van behandelen met tobramycine opweegt tegen de mogelijke gevolgen voor het kind.

##### **Borstvoeding:**

Tobramycine wordt in geringe mate uitgescheiden in de moedermelk. In verband met een verhoogde darmdoorlaatbaarheid in prematuren en pasgeborenen, kan accumulatie en als gevolg hiervan ototoxiciteit niet worden uitgesloten. Het mogelijke risico voor het kind dient te worden afgewogen tegen het voordeel van borstvoeding.

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

In geval van toediening aan ambulante patiënten is, gezien de mogelijke bijwerkingen zoals duizeligheid en vertigo, voorzichtigheid geboden bij het besturen van voertuigen en het gebruik van machines.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### **Nefrotoxiciteit:**

Veranderingen in de nierfunctie zijn met name beschreven bij patiënten met een reeds gestoorde nierfunctie die gedurende langere perioden of met hogere doses dan aanbevolen werden behandeld, maar ook na normale of aangepaste doses en korte behandelingsperioden. Tevens zijn nierfunctiestoornissen beschreven bij patiënten met een normale nierfunctie.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2010-10	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> AB/080358	<b>Rev.</b> 3.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Tobramycine CF 10 mg/ml, injectievloeistof</b>	RVG 57429	
<b>Tobramycine CF 40 mg/ml, injectievloeistof</b>	RVG 57430	
Tobramycinesulfaat, overeenkomend met 10 mg tobramycine per ml injectievloeistof		
Tobramycinesulfaat, overeenkomend met 40 mg tobramycine per ml injectievloeistof		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1-7</b>

Bij vergelijkend klinisch onderzoek van tobramycine en gentamicine bleek nefrotoxiciteit, gemeten met aanvaarde parameters zoals serumcreatinine en creatinineklaring, minder vaak voor te komen bij tobramycine.

#### **Neurotoxiciteit:**

Bijwerkingen t.o.v. de 8<sup>e</sup> hersenzenuw, zowel de evenwichts- als de gehoorfunctie betreffend, zijn met name beschreven bij patiënten die langdurig of met hoge doses behandeld werden.

#### **Allergische reactie t.a.v. sulfiet**

Tobramycine CF 10 mg/ml en 40 mg/ml injectievloeistof bevatten sulfiet waardoor reacties van allergische aard bij daarvoor gevoelige individuen kunnen worden veroorzaakt. Deze reacties kunnen variëren van licht astmatische aanvallen tot soms fatale anafylactische shock.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden bij het gebruik van tobramycine. De frequentie van iedere bijwerking is weergegeven, volgens onderstaande categorie-indeling:

zeer vaak	meer dan 10%
vaak	10% of minder, maar meer dan 1%
soms	1% of minder, maar meer dan 0,1%
zelden	0,1% of minder, maar meer dan 0,01%
zeer zelden	0,01% of minder

#### **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

Vaak:	eosinofilie
Zelden:	granulocytopenie, leukopenie, leukocytose, thrombocytopenie, anemie (ongespecificeerd)

#### **Immuunsysteemaandoeningen**

Soms:	urticaria
Zelden:	anafylactische reactie

#### **Psychische stoornissen**

Zelden:	desoriëntatie, verwardheid
---------	----------------------------

#### **Zenuwstelselaandoeningen**

Soms:	draaiierigheid, hoofdpijn
Zelden:	paresthesie

#### **Oogaandoeningen**

Zelden:	visusstoornissen
---------	------------------

#### **Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen**

Vaak:	stoornis van de 8 <sup>e</sup> hersenzenuw
Soms:	gehoorbeschadiging, tinnitus, duizeligheid

#### **Hartaandoeningen**

Zelden:	hartkloppingen
---------	----------------

#### **Maagdarmstelselaandoeningen**

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2010-10	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> AB/080358	<b>Rev.</b> 3.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Tobramycine CF 10 mg/ml, injectievloeistof</b>	RVG 57429	
<b>Tobramycine CF 40 mg/ml, injectievloeistof</b>	RVG 57430	
Tobramycinesulfaat, overeenkomend met 10 mg tobramycine per ml injectievloeistof		
Tobramycinesulfaat, overeenkomend met 40 mg tobramycine per ml injectievloeistof		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1-8</b>

Zelden: misselijkheid, braken, diarree

#### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

Soms: huiduitslag, pruritus  
Zelden: exfoliatieve dermatitis

#### **Nier- en urinewegaandoeningen**

Vaak: oligurie  
Soms: proteïnurie  
Zeer zelden: acuut nierfalen

#### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

Soms: pijn op de injectieplaats  
Zelden: lethargie, verhoogde lichaamstemperatuur

#### **Onderzoeken**

Vaak: verhoogde transaminase (ongespecificeerd), veranderingen in de nierfunctie, verhoogd serum-ureum, verhoogd serum-creatinine  
Zelden: verhoogd serum-bilirubine, verhoogd serum-LDH, verlaagd serum-calcium, verlaagd serum-magnesium, verlaagd serum-natrium, verlaagd serum-kalium

## **4.9 Overdosering**

Irreversibele auditieve en vestibulaire toxiciteit en reversibele nefrotoxiciteit kunnen optreden alsmede neuromusculaire blokkade en respiratoire paralyse. Symptomen van auditieve en vestibulaire toxiciteit kunnen zich openbaren lang na staken van tobramycinetherapie. Met het voortschrijden van ototoxiciteit kunnen zich duizeligheid, tinnitus en verminderd waarnemen van hoge tonen voordoen. Als tobramycine oraal wordt ingenomen is het optreden van toxische verschijnselen minder waarschijnlijk, daar aminoglycosiden nauwelijks worden geabsorbeerd uit een onbeschadigd maagdarmkanaal. In combinatie met cefalosporines ontstaat een verhoogde kans op nefrotoxociteit. Te allen tijde moet worden voorkomen dat volumedepletie optreedt, bijvoorbeeld als gevolg van gelijktijdig gebruik van diuretica.

De initiële behandeling van overdosering dient gericht te zijn op het treffen van maatregelen in verband met een mogelijke respiratoire paralyse. Mogelijk kunnen calciumzouten van nut zijn bij neuromusculaire blokkade, maar mechanische ondersteuning blijft noodzakelijk. Patiënten met een normale nierfunctie dienen adequaat gehydriseerd te worden, zodat een urineproductie van 3 tot 5 ml/kg/uur wordt gehandhaafd. Vloeistofbalans, creatinineklaring en tobramycinespiegels dienen te worden gevolgd totdat de plasmaspiegel onder de 2 µg/ml komt. Patiënten met een eliminatiehalfwaardetijd groter dan 2 uur dienen met een meer agressieve therapie te worden behandeld in het geval van overdosering. Bij zulke patiënten kan hemodialyse van nut zijn. Indien hemodialyse is gecontra-indiceerd kan complexering van tobramycine met ticarcilline worden overwogen. De werkzaamheid en veiligheid van deze behandeling zijn echter onbewezen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2010-10	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> AB/080358	<b>Rev.</b> 3.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------



Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Tobramycine CF 10 mg/ml, injectievloeistof</b>	RVG 57429	
<b>Tobramycine CF 40 mg/ml, injectievloeistof</b>	RVG 57430	
Tobramycinesulfaat, overeenkomend met 10 mg tobramycine per ml injectievloeistof		
Tobramycinesulfaat, overeenkomend met 40 mg tobramycine per ml injectievloeistof		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1-9</b>

Farmacotherapeutische categorie: aminoglycosiden, ATC-code: J01GB01

Tobramycinesulfaat is een bactericide antibioticum uit de groep van de aminoglycosiden, dat wordt geproduceerd door een actinomycetes, *Streptomyces tenebrarius*. *In vitro* onderzoek toont aan dat tobramycine bactericide werkt door remming van de bacteriële eiwitsynthese.

#### **Breekpunten (NCCLS)**

Gevoelig (S):  $S \leq 4$  mg/I;  
 Matig gevoelig (I):  $4 \text{ mg/l} < I \leq 8 \text{ mg/I}$ ;  
 Resistent (R):  $R = 16 \text{ mg/l}$ .

#### **Gevoeligheid**

	Resistentie- percentage
<b>Gevoelig</b>	
<b>Gram-positieve, aërobe:</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i> (*)	1%
<b>Gram-negatieve, aërobe:</b>	
<i>Citrobacter</i> species (*)	10%
<i>Enterobacter</i> spp	3 - 13%
<i>Escherichia coli</i> (*)	3%
<i>Klebsiella</i> species (*)	1 - 12%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (*)	3%
<i>Morganella morganii</i> (*)	2 - 4%
<i>Proteus mirabilis</i> (*)	2 - 4%
<i>Proteus vulgaris</i> (*)	2%
<i>Providencia</i> species (*)	7 - 18%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (*)	2 - 18%
<i>Serratia</i> -species (*)	15%
<b>Matig gevoelig</b>	
geen	
<b>Resistent</b>	
<b>Gram-positieve, aërobe:</b>	
<i>Enterococcus</i> species	
<i>Streptococcus</i> species	
<b>Anaërobe bacteriën</b>	

(\*) Klinische effectiviteit is aangetoond voor gevoelige isolaten bij geregistreerde klinische indicaties.

De prevalentie van resistentie kan zowel geografisch als in de tijd variëren. Locale informatie omtrent resistentie is gewenst, in het bijzonder wanneer ernstige infecties behandeld worden. Deze informatie geeft enkel bij benadering een richtsnoer omtrent de kans dat micro-organismen wel of niet gevoelig zijn voor tobramycine.

#### **Andere informatie**

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2010-10	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> AB/080358	<b>Rev.</b> 3.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Tobramycine CF 10 mg/ml, injectievloeistof</b>	RVG 57429	
<b>Tobramycine CF 40 mg/ml, injectievloeistof</b>	RVG 57430	
Tobramycinesulfaat, overeenkomend met 10 mg tobramycine per ml injectievloeistof		<b>1.3.1.1-10</b>
Tobramycinesulfaat, overeenkomend met 40 mg tobramycine per ml injectievloeistof		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		

Hoewel de meeste streptokokkenstammen uit groep D *in vitro* resistent blijken te zijn, zijn sommige stammen uit deze groep toch gevoelig voor tobramycine. Uit *in vitro* studies blijkt dat het gebruik van een aminoglycoside in combinatie met een antibioticum dat de celwandsynthese remt, effectief is t.o.v. bepaalde streptokokkenstammen uit de groep D. *In vitro* heeft een combinatie van penicilline G en tobramycine een synergistisch bactericide effect tegen bepaalde stammen van *Streptococcus faecalis*, wat echter niet geldt voor bepaalde verwante stammen zoals *Streptococcus faecium*. Alleen typering van streptokokken uit de groep D is niet voldoende om de gevoeligheid te voorspellen; gevoeligheidstesten en testen op synergie van antibiotica zijn in deze belangrijk.

*In vitro* is de combinatie van tobramycine en carbenicilline synergistisch actief tegen *Pseudomonas aeruginosa*. Ook een combinatie van tobramycine en een cefalosporine kan synergistisch actief zijn tegen bepaalde gramnegatieve organismen (*Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia*).

Kruisresistentie tussen aminoglycosiden komt voor en wordt voornamelijk bepaald door inactivatie door bacteriële enzymen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tobramycinesulfaat is weinig lipofiel en is in een waterige oplossing zwak zuur (pH = 5,8).

### **Absorptie:**

30 tot 90 minuten na intramusculaire toediening worden maximale serumconcentraties bereikt. Na intramusculaire toediening van een dosis van 1 mg/kg lichaamsgewicht wordt een maximale serumconcentratie van ongeveer 4 µg/ml bereikt, terwijl meetbare serumconcentraties tot 8 uur na de injectie blijven bestaan.

De serumconcentraties die worden verkregen na een intraveneuze toediening van tobramycine gedurende 1 uur, zijn gelijk aan die welke worden verkregen na intramusculaire toediening van een identieke hoeveelheid. Na intraveneuze bolusinjectie van een éénmalige dosis van 1,5 mg per kg worden snel serumpiekspiegels bereikt tussen 9,2 en 29,8 µg/ml, welke spiegels binnen 15 minuten zakken tot minder dan 11 µg/ml. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie en bij pasgeborenen zijn de serumconcentraties gewoonlijk hoger en kan het antibioticum langer dan bij normale volwassenen in het serum worden gemeten. Daarom moet de dosering bij patiënten met verminderde nierfunctie worden aangepast volgens de richtlijnen gegeven onder de rubriek "4.2 Dosering en wijze van toediening".

Na therapeutische doses (3 mg/kg per dag) tobramycine treft men bacteriostatische of bactericide concentraties aan in de interstitiële vloeistof, sputum, pleuravocht, peritoneaal vocht en synoviaal vocht. De concentratie in moedermelk bedraagt ongeveer 35% van de serumconcentratie, terwijl de concentratie in de liquor cerebrospinalis laag is. De concentratie in ontlasting en gal is gewoonlijk laag, wat wijst op een zeer geringe uitscheiding via de gal.

Tobramycine passeert de placentabarière, waarbij de piek in het foetale bloed ongeveer 90 minuten na de piek in het moederlijk bloed wordt bereikt en minder dan 15% van die van het moederlijk bloed bedraagt.

Bij patiënten met een groot extracellulair volume kunnen wat lagere serumspiegels worden aangetroffen dan verwacht. Bij patiënten met ernstige verbrandingen kan de halfwaardetijd van tobramycine verkort zijn, met als gevolg lagere serumspiegels.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2010-10	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> AB/080358	<b>Rev.</b> 3.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Tobramycine CF 10 mg/ml, injectievloeistof</b>	RVG 57429	
<b>Tobramycine CF 40 mg/ml, injectievloeistof</b>	RVG 57430	
Tobramycinesulfaat, overeenkomend met 10 mg tobramycine per ml injectievloeistof		
Tobramycinesulfaat, overeenkomend met 40 mg tobramycine per ml injectievloeistof		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1-11</b>

### ***Uitscheiding:***

Tobramycine wordt vrijwel uitsluitend en ongewijzigd door de nieren (glomerulaire filtratie) uitgescheiden. De renale klaring is gelijk aan de klaring van het endogeen creatinine. Bij patiënten met een normale nierfunctie wordt tot 84% van de toegediende dosis teruggevonden in de urine van de eerste 8 uur en tot 93% in de 24-uurs urine. De serum halfwaardetijd bij normale volwassenen bedraagt 2 uur. Intramusculaire toediening van een éénmalige dosis van 1 mg/kg lichaamsgewicht veroorzaakt urineconcentraties van 75 tot 100 µg/ml. Nadat de behandeling enkele dagen is voortgezet, benadert de in de urine uitgescheiden hoeveelheid tobramycine de dagelijkse toegediende dosis.

De serum halfwaardetijd en de creatinineklaring zijn omgekeerd evenredig, en het doseringsschema moet worden aangepast aan de nierfunctie (zie “4.2 Dosering en wijze van toediening”). Bij patiënten die hemodialyse ondergaan kan 25% tot 70% van de toegediende dosis worden verwijderd, afhankelijk van de duur en het type van dialyse.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In dierstudies is ototoxiciteit en een dosisgerelateerde nefrotoxiciteit aangetoond in de foetus na prenatale blootstelling aan tobramycine (zie rubriek 4.6). Overige preklinische gegevens voegen geen relevante informatie toe aan de bestaande klinische ervaring.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriummetabisulfiet (E223), dinatriumedetaat, zwavelzuur, water voor injectie.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Tobramycine CF moet niet met andere geneesmiddelen worden gemengd, maar apart volgens de aanbevolen dosering en wijze van toediening worden gegeven.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Tobramycine CF injectievloeistof is verpakt in kleurloze glazen ampullen van 1, 2, 3, of 5 ml; 100 ampullen in een polystyreen omdoos of 10 ampullen in een kartonnen omdoos.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2010-10	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> AB/080358	<b>Rev.</b> 3.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<i>Tobramycine CF 10 mg/ml, injectievloeistof</i>	RVG 57429	
<i>Tobramycine CF 40 mg/ml, injectievloeistof</i>	RVG 57430	
Tobramycinesulfaat, overeenkomend met 10 mg tobramycine per ml injectievloeistof		
Tobramycinesulfaat, overeenkomend met 40 mg tobramycine per ml injectievloeistof		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1-12</b>

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Instructies voor gebruik

### *Intramusculaire toediening*

Tobramycine CF kan direct na opzuiging uit de ampul intramusculair worden toegediend.

### *Intraveneuze toediening*

De intraveneuze dosis is dezelfde als de intramusculaire. De gebruikelijke hoeveelheid oplosmiddel bedraagt 50 tot 100 ml bij volwassenen.

Bij kinderen moet de dosering worden aangepast, hierbij dient de hoeveelheid oplosmiddel proportioneel worden verlaagd. De verdunde oplossing dient over een periode van 20 tot 60 minuten te worden geïnfundeerd. Een infusieduur van minder dan 20 minuten kan serumpiekspiegels van meer dan 12 µg/ml veroorzaken (zie "4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Tobramycine CF kan langzaam per intraveneuze injectie worden toegediend of met behulp van een infusieset. Wanneer tobramycine op deze wijze wordt toegediend, kunnen de serumspiegels gedurende korte tijd 12 µg/ml overschrijden.

### *Te gebruiken oplosmiddelen*

- Steriele oplossing van natriumchloride, 9 gram per liter
- Steriele oplossing van glucose, 50 gram per liter

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

Centrafarm B.V.  
Nieuwe Donk 3  
4879 AC Etten-Leur  
Nederland

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

Tobramycine CF 10 mg/ml, injectievloeistof: RVG 57429

Tobramycine CF 40 mg/ml, injectievloeistof: RVG 57430

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

14 maart 1991

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening rubriek 7: november 2010

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2010-10	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> AB/080358	<b>Rev.</b> 3.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------