1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TOBRADEX 3 mg/ml + 1 mg/ml oogdruppels, suspensie

TOBRADEX 3 mg/g + 1 mg/g oogzalf

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Oogdruppels:
1 ml suspensie bevat 3 mg tobramycine en 1 mg dexamethasone.
Hulpstoffen met bekend effect: 1 ml suspensie bevat 0,1 mg benzalkoniumchloride.

Oogzalf:
1 g oogzalf bevat 3 mg tobramycine en 1 mg dexamethasone.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, suspensie: witte tot gebroken witte suspensie
Oogzalf: witte tot gebroken witte, homogene zalf

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

In geval van oculaire **inflammaties** die gevoelig zijn voor steroïden en waarvoor een corticosteroïde aangewezen is, en bij een bestaande bacteriële ooginfectie of een risico voor een bacteriële ooginfectie veroorzaakt door micro-organismen gevoelig voor tobramycine en resistent voor de meeste andere antibiotica, in het bijzonder Pseudomonas aeruginosa, bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar. Zie rubriek 5.1.

Oculaire steroïden zijn aangewezen in geval van inflammatie van de palpebrale en bulbaire conjunctiva, van de cornea en van het voorste segment van het oog, om oedeem en inflammatie te doen verminderen, wanneer men het risico aanvaardt dat inherent is aan het gebruik van een steroïde in sommige gevallen van infectieuze conjunctivitis. Ze zijn eveneens aangewezen in geval van chronische uveitis anterior en bij corneale laesies veroorzaakt door chemische agentia, stralingen, thermische brandwonden of door de penetratie van vreemde lichamen (de contra-indicaties in acht genomen).

Corticosteroïden onder de vorm van oogdruppels of oogzalf mogen slechts voorgeschreven worden na een oogonderzoek.

Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen voor een correct gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Oogdruppels:
Dosering
Om de 4 uren 1 tot 2 druppels in de conjunctivale zak indruppelen. Gedurende de eerste 24 tot 48 uren mag de dosis verhoogd worden tot 1 of 2 druppels om de 2 uren. In geval van ernstige aandoeningen, 1 of 2 druppels om het uur indruppelen tot de inflammatie bedwongen is, vervolgens de posologie progressief verminderen tot 1 tot 2 druppels om de 2 uren gedurende 3 dagen, dan 1 tot 2 druppels om de 4 uren gedurende 5 tot 8 dagen, en uiteindelijk 1 tot 2 druppels per dag gedurende de laatste 5 tot 8 dagen, indien noodzakelijk.
De behandeling mag niet vroegtijdig onderbroken worden.

Zachtjes sluiten van het ooglid en nasolacrimale occlusie na instillatie wordt aanbevolen. Dit kan de systemische absorptie van geneesmiddelen toegediend via de oculaire route verminderen en leiden tot een vermindering van systemische bijwerkingen.
Indien er meer dan één oogpreparaat wordt gebruikt, moeten de producten met een interval van ten minste 5 minuten worden toegediend. Oogzalven moeten als laatste worden aangebracht (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten
TOBRADEX oogdruppels, suspensie mag worden gebruikt bij kinderen vanaf 2 jaar met dezelfde dosis als bij volwassenen. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1. De veiligheid en werkzaamheid van TOBRADEX bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening
Voor oculair gebruik.
Om besmetting van de druppelteller en de suspensie te voorkomen, moet men er op letten om de oogleden, de omliggende gebieden of andere oppervlakken niet aan te raken met de druppelteller. Houd het flesje goed gesloten wanneer het niet in gebruik is.

Verwijder, nadat u de dop van het flesje heeft afgehaald, de beveiligingsring indien deze los zit, voordat u het geneesmiddel gebruikt.

Oogzalf:
Dosering
3 tot 4 maal per dag een kleine hoeveelheid (1 tot 1,5 cm) in de conjunctivale zak aanbrengen, of als aanvulling op de oogdruppels tijdens de dag, de oogzalf voor het slapen gaan aanbrengen.
Zachtjes sluiten van het ooglid en nasolacrimale occlusie na instillatie wordt aanbevolen. Dit kan de systemische absorptie van geneesmiddelen toegediend via de oculaire route verminderen en leiden tot een vermindering van systemische bijwerkingen.

Indien er meer dan één oogpreparaat wordt gebruikt, moeten de producten met een interval van ten minste 5 minuten worden toegediend. Oogzalven moeten als laatste worden aangebracht (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten
TOBRADEX oogzalf mag worden gebruikt bij kinderen vanaf 2 jaar met dezelfde dosis als bij volwassenen. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1. De veiligheid en werkzaamheid van TOBRADEX bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening
Voor oculair gebruik.

Om besmetting van de punt van de tube en de zalf te voorkomen, moet men er op letten om de oogleden, de omliggende gebieden of andere oppervlakken niet aan te raken met de punt van de tube. Houd de tube goed gesloten wanneer hij niet in gebruik is.

1. Het hoofd achterover buigen.
2. Een vinger plaatsen op de wang vlak onder het oog en zachtjes naar beneden trekken tot een V-vormig zakje is gevormd tussen het oog en het onderste ooglid.
3. Een kleine hoeveelheid (1 tot 1,5 cm) TOBRADEX oogzalf in het V-vormig zakje aanbrengen. De opening van de tube mag het oog niet aanraken.
4. Gedurende enkele ogenblikken naar beneden kijken vooraleer de ogen te sluiten.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor aminoglycosiden.
- Herpes simplex keratitis.
- Vaccinia, varicella, en andere virale infecties van de cornea of de conjunctiva (behalve herpes zoster keratitis).
- Schimmelziekten van de oogstructuren of onbehandelde parasitaire ooginfecties.
- Mycobacteriële ooginfecties.
- Infecties of laesies beperkt tot het oppervlakkig cornea-epitheel.
- TOBRADEX mag niet gebruikt worden na een extractie zonder complicaties van een vreemd lichaam uit de cornea.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Uitsluitend voor gebruik in het oog. Niet injecteren of inslikken.

- Slechts voorschrijven of hernieuwen na onderzoek van de patiënt met een vergrotings-apparaat zoals biomicroscoop met spleetlamp en, indien nodig, met een fluoresceïnetest.

- Gevoeligheid voor topisch toegediende aminoglycosiden kan voorkomen bij sommige patiënten. De ernst van overgevoeligheidsreacties kan variëren van lokale effecten tot gegeneraliseerde reacties zoals erytheem, jeuk, urticaria, huiduitslag, anafylaxie, anafylactoïde reacties, of bulleuze reacties. Als overgevoeligheid optreedt tijdens het gebruik van dit geneesmiddel, dan moet de behandeling stopgezet worden.

- Kruisovergevoeligheid met andere aminoglycosiden kan voorkomen, en er moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid dat patiënten die gevoelig werden voor topisch toegediende tobramycine, ook gevoelig kunnen zijn voor andere topisch en/of systemisch toegediende aminoglycosiden.

- Bij patiënten die behandeld werden met een systemische aminoglycosidentherapie, kwamen ernstige bijwerkingen voor, waaronder neurotoxiciteit, ototoxiciteit en nefrotoxiciteit. Voorzichtigheid is geboden wanneer TOBRADEX gelijktijdig gebruikt wordt met systemische aminoglycosiden (zie rubriek 4.8).

- Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van TOBRADEX aan patiënten met bekende of vermoede neuromusculaire aandoeningen zoals myasthenia gravis of de ziekte van Parkinson. Aminoglycosiden kunnen de spierzwakte verergeren vanwege hun mogelijk effect op de neuromusculaire functie.

- Overmatig en/of langdurig gebruik van topische oftalmische corticosteroïden verhoogt het risico op oculaire complicaties en zou kunnen leiden tot systemische neveneffecten. Als de ontsteking niet verbetert binnen een redelijke behandelingsperiode, moeten andere vormen van behandeling gestart worden om deze risico’s te beperken.

- Lokale toediening van corticosteroïden kan een vermindering van de urinaire secretie van cortisol en een vermindering van de plasmaconcentratie van cortisol met zich meebrengen. Corticosteroïden worden geassocieerd met een onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras, het syndroom van Cushing en een vertraagde groei bij kinderen, voornamelijk bij hoge doses of bij een langdurige behandeling.

- Langdurig gebruik van oftalmische corticosteroïden kan leiden tot oculaire hypertensie en/of glaucoom met beschadiging van de oogzenuw, verminderde gezichtsscherpte, stoornissen van het gezichtsveld, en posterieure subcapsulaire cataractvorming. Indien deze producten 10 dagen of langer gebruikt worden, moet de intraoculaire druk frequent en routinematig gecontroleerd worden, ook al kan dit moeilijk zijn bij kinderen en niet-coöperatieve patiënten. Dit is vooral belangrijk bij pediatrische patiënten, aangezien het risico op oculaire hypertensie veroorzaakt door corticosteroïden mogelijk groter is bij kinderen en eerder kan optreden dan bij volwassenen. Het risico op een verhoogde intraoculaire druk door gebruik van corticosteroïden is verhoogd bij patiënten met een familiale of persoonlijke historiek van glaucoom. Glaucoompatiënten moeten wekelijks gecontroleerd worden.

- Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroïden.

- Het syndroom van Cushing en/of bijniersuppressie geassocieerd met systemische absorptie van oftalmische dexamethason kan voorkomen na intensieve of langdurige onafgebroken behandeling bij patiënten met een predispositie, inclusief kinderen en patiënten behandeld met CYP3A4-remmers (waaronder ritonavir en cobicistat). In deze gevallen moet de behandeling geleidelijk worden gestaakt.

- Langdurig gebruik van corticosteroïden kan leiden tot een verminderde resistentie tegen en een verhoogde kans op bacteriële, virale, schimmel of parasitaireinfecties en kan de klinische tekenen van een infectie maskeren, wat de herkenning van de ineffectiviteit van het antibioticum voorkomt. Bijgevolg mag TOBRADEX in geval van een acute purulente ooginfectie slechts gebruikt worden indien een behandeling met een combinatie van een steroïd en een anti-infectieus middel medisch noodzakelijk is. Bij patiënten met persistente verzwering van de cornea moet rekening gehouden worden met het optreden van fungusinfecties. In geval van een fungusinfectie moet de corticosteroïdentherapie gestopt worden.

- Het gebruik van antibiotica zoals tobramycine kan ook leiden tot een overgroei van niet-gevoelige organismen, inclusief fungi. Indien zich een superinfectie voordoet, moet een gepaste behandeling worden ingesteld.

- Bij de behandeling van patiënten voor andere aandoeningen met systemisch of lokaal toegediende corticosteroïden is oculaire herpes simplex voorgekomen. Grote voorzichtigheid is vereist indien corticosteroïden gebruikt worden bij de behandeling van herpes simplex, behalve epitheliale herpes simplex keratitis, waarbij deze medicatie gecontra-indiceerd is. Periodieke spleetlampmicroscopie is noodzakelijk.

- Bij die aandoeningen die een verdunning van de cornea of van de sclera tot gevolg hebben, kan het gebruik van topische corticosteroïden een perforatie van deze weefsels veroorzaken.

- Lokaal toegediende oftalmische corticosteroïden kunnen de genezing van corneale wonden vertragen. Van topische NSAID’s is ook bekend dat zij de genezing vertragen of uitstellen. Gelijktijdig gebruik van topische NSAID’s en topische steroïden kan de kans op genezingsproblemen vergroten (zie rubriek 4.5).

- De behandeling mag niet vroegtijdig stopgezet worden, aangezien een heropflakkering van de infectieuze of inflammatoire aandoening kan voorkomen bij het plotse onderbreken van een behandeling met respectievelijk antibiotica of hoge doses corticosteroïden.

- Patiënten met een predispositie (bijv. diabetes) lopen bij gebruik van corticosteroïden een groter risico op een verhoogde intra-oculaire druk en/of het ontstaan van cataract.

- Het dragen van contactlenzen wordt afgeraden tijdens de behandeling van een oculaire infectie of inflammatie.

- TOBRADEX oogdruppels: Dit middel bevat 0,1 mg benzalkoniumchloride in elke milliliter, overeenkomend met 0,5 mg per 5 milliliter. Benzalkoniumchloride kan worden opgenomen door zachte contactlenzen en kan de kleur van de contactlenzen veranderen. Patiënten moeten geadviseerd worden contactlenzen uit doen voordat ze dit middel gebruiken en deze pas 15 minuten daarna weer in te doen. Benzalkoniumchloride kan ook oogirritatie veroorzaken, vooral als de patiënt droge ogen heeft of een aandoening van het hoornvlies.

- Volgende maatregelen zijn, na toediening van de oogdruppels, nuttig om de systemische resorptie te verminderen:
  - Het ooglid gedurende 2 minuten gesloten houden.
  - Het traankanaal met de vinger toedrukken gedurende 2 minuten.

Pediatrische patiënten
Het is aangeraden om de intraoculaire druk regelmatig te controleren. Dit is vooral belangrijk bij pediatrische patiënten die dexamethasone-bevattende producten toegediend krijgen, omdat het risico op oculaire hypertensie veroorzaakt door steroïden groter kan zijn bij kinderen jonger dan 6 jaar en vroeger kan optreden dan de reactie op steroïden bij volwassenen. De frequentie en duur van de behandeling moet zorgvuldig overwogen worden, en de IOD moet opgevolgd worden van bij het begin van de behandeling, waarbij rekening wordt gehouden met het risico dat de reactie op steroïden bij kinderen vroeger kan optreden en groter kan zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.
- Er zijn interacties gemeld bij systemische toediening van de afzonderlijke bestanddelen. Gelijktijdig gebruik van topische steroïden met topische NSAID's kan de kans op genezingsproblemen van de cornea vergroten. Niettemin is de systemische absorptie van oftalmische tobramycine en dexamethasone laag, en de kans op enige interactie is minimaal.
- Bij gebruik van pupilverwijdende oogdruppels (atropine en andere anticholinergische stoffen), die een verhoging van de intraoculaire druk kunnen veroorzaken, kan het gelijktijdige gebruik van TOBRADEX leiden tot een bijkomende verhoging van de intraoculaire druk.
- Bij patiënten behandeld met ritonavir of andere sterke CYP3A4 inhibitoren kunnen de plasmaconcentraties van dexamethasone verhoogd zijn (zie rubriek 4.4).
- CYP3A4-remmers (waaronder ritonavir en cobicistat): kunnen de klaring van dexamethason verminderen, resulterend in toegenomen effecten en bijniersuppressie/syndroom van Cushing. De combinatie moet vermeden worden tenzij het voordeel opweegt tegen het toegenomen risico op systemische bijwerkingen van corticosteroïden. In dit geval moeten patiënten geobserveerd worden voor systemische effecten van corticosteroïden.
- Indien er meer dan één oogpreparaat wordt gebruikt, moeten de producten met een interval van ten minste 5 minuten worden toegediend. Oogzalven moeten als laatste worden aangebracht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid
Er is geen onderzoek gevoerd naar het effect van tobramycine op de vruchtbaarheid bij de mens of dier. Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar om het effect van dexamethasone op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid te evalueren. Dexamethasone was vrij van schadelijke effecten op de vruchtbaarheid in een choriongonadotrofine geprimed rat model.

Zwangerschap
Er zijn geen of weinig gegevens over het lokaal oculair gebruik van tobramycine en dexamethasone bij zwangere vrouwen. Na intraveneuze toediening bij zwangere vrouwen gaat tobramycine door de placenta naar de foetus. Er wordt niet verwacht dat tobramycine ototoxiciteit veroorzaakt bij *in utero* blootstelling. Langdurig of herhaaldelijk gebruik van corticoïden tijdens de zwangerschap werd geassocieerd met een verhoogd risico op intra-uterine groeivertraging. Zuigelingen geboren uit moeders die aanzienlijke doses van corticoïden toegediend kregen tijdens hun zwangerschap moeten zorgvuldig geobserveerd worden op tekenen van bijnierschorsinsufficiëntie. Studies bij dieren hebben reproductieve toxiciteit aangetoond na topische toediening van dexamethasone en na systemische toediening van dexamethasone en tobramycine (zie rubriek 5.3). Het gebruik van TOBRADEX tijdens de zwangerschap wordt afgeraden.

Borstvoeding
Tobramycine wordt na systemische toediening uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitscheiding van dexamethasone in de moedermelk. Het is niet gekend of lokaal oculair toegediende tobramycine of dexamethasone worden uitgescheiden in de moedermelk. Het is onwaarschijnlijk dat de hoeveelheid tobramycine en dexamethasone waarneembaar zouden zijn in de moedermelk of dat deze klinische effecten zouden kunnen veroorzaken bij kinderen na lokaal gebruik van het product.
Risico's voor de zuigeling kunnen niet worden uitgesloten. Er moet gekozen worden tussen het stopzetten van de borstvoeding of het stopzetten van de behandeling met TOBRADEX, rekening

houdend met het voordeel van borstvoeding voor de zuigeling en het voordeel van de therapie voor de vrouw.

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

TOBRADEX heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tijdelijk wazig zien of andere visuele stoornissen kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden. Wanneer wazig zien optreedt bij gebruik, moet de patiënt wachten tot hij of zij weer helder ziet alvorens een voertuig te besturen of een machine te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Tijdens klinische studies werden er geen ernstige oftalmische bijwerkingen gemeld gerelateerd aan het gebruik van TOBRADEX . De meest frequent gemelde bijwerkingen, die te maken hadden met de behandeling, waren oogpijn, verhoogde intraoculaire druk, oogirritatie en oog pruritus. Deze bijwerkingen kwamen voor bij minder dan 1% van de patiënten.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm
De volgende bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de volgende conventie: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100 tot <1/10), soms (≥1/1.000 tot <1/100), zelden (≥1/10.000 tot <1/1000), 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. Deze bijwerkingen zijn waargenomen tijdens klinische studies en postmarketing ervaring met TOBRADEX.

Systeem/Orgaanklasse	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	*Niet bekend:* overgevoeligheid, anafylactische reactie
Zenuwstelselaandoeningen	*Niet bekend:* duizeligheid, hoofdpijn
Oogaandoeningen	*Soms*: intraoculaire druk verhoogd, oogpijn, oog pruritus, ongemak in het oog, oogirritatie *Zelden:* keratitis, oogallergie, gezichtsvermogen wazig, droog oog, oculaire hyperemie *Niet bekend:* ooglidoedeem, erytheem van het ooglid, mydriasis, traanproductie verhoogd, ulceratieve keratitis
Maagdarmstelselaandoeningen	*Zelden:* dysgeusie *Niet bekend:* nausea, abdominaal ongemak
Huid- en onderhuidse aandoeningen	*Niet bekend:* rash, zwelling aangezicht, pruritus, erythema multiforme

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Het gebruik van lokaal oftalmisch toegediende corticosteroïden kan leiden tot een verhoogde intraoculaire druk met schade aan de oogzenuw, verminderde gezichtsscherpte, stoornissen van het gezichtsveld en posterieure subcapsulaire cataractvorming tot gevolg (zie Rubriek 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Omwille van de steroïden in dit geneesmiddel bestaat er bij ziektes die een verdunning van de cornea of de sclera veroorzaken, een hoger risico op perforatie, vooral bij langdurig gebruik (zie Rubriek 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

De ontwikkeling van een secundaire infectie heeft zich na het gebruik van een combinatie van een corticosteroïd en antimicrobiële middelen voorgedaan. Fungusinfecties van de cornea kunnen zich met name bij langdurig gebruik van steroïden te ontwikkelen. Bij een behandeling met steroïden, moet er rekening gehouden worden met een mogelijke fungusinfectie bij een persistente verzwering van de cornea. Een secundaire ooginfectie komt ook voor als gevolg van een verminderde immuniteit (zie Rubriek 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Wanneer tobramycine systemisch toegediend wordt, kan dit leiden tot renale toxiciteit en ototoxiciteit (vestibulair en auditief), vooral bij patiënten die hoge doses toegediend krijgen of een langdurige behandeling volgen. De doses aanbevolen voor oculaire toediening zijn aanzienlijk lager dan deze bij

systemische toediening, en de kans dat er met TOBRADEX systemische effecten optreden is uiterst klein (zie Rubriek 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

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

De bijwerkingen die voorkomen bij geneesmiddelen die een combinatie van een corticosteroïd en een antibioticum bevatten, kunnen meestal toegeschreven worden aan het corticosteroïd of aan het antibioticum aanwezig in het geneesmiddel. De volgende bijwerkingen werden gemeld na het lokaal oftalmisch gebruik van dexamethasone of tobramycine.

	Dexamethasone	**Tobramycine**
Systeem/Orgaanklasse	**Bijwerkingen**	
Infecties en parasitaire aandoeningen	*Zelden:* ooginfectie (exacerbatie of secundair)	*Zeer zelden:* ooginfectie (secundair)
Endocriene aandoeningen	*Zeer zelden:* bijniersuppressie *Niet bekend:* syndroom van Cushing, bijniersuppressie (zie rubriek 4.4)	
Oogaandoeningen	*Zelden:* verminderde gezichtsscherpte, glaucoom, stoornissen van het gezichtsveld, cataract subcapsulair *Niet bekend:* wazig zien (zie ook rubriek 4.4)	*Soms:* oogirritatie, oculaire hyperemie, gezichtsvermogen wazig *Zelden:* ooglidoedeem, ooglid pruritus, oogpijn (periorbitaal)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	*Zelden:* afgenomen genezing	
Onderzoeken	*Soms:* intraoculaire druk verhoogd	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	*Zelden:* oogzenuwletsel *Zeer zelden:* corneaperforatie	
Immuunsysteemaandoeningen		*Soms:* overgevoeligheid (lokaal)
Huid- en onderhuidaandoeningen		*Soms:* erytheem (periorbitaal)

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:
Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Het is onwaarschijnlijk dat een plaatselijke overdosering toxisch is.
Een plaatselijke overdosering van TOBRADEX kan uit het oog (de ogen) gespoeld worden met lauw water.
Door de eigenschappen van dit preparaat worden er geen toxische effecten verwacht bij een overdosering van dit product in het oog, noch bij het accidenteel inslikken van de inhoud van één flesje of tube. De behandeling van een accidentele orale inname is symptomatisch en ondersteunend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: corticosteroïden en anti-infectiva in combinatie.
ATC-code: S01 CA 01

Werkingsmechanisme
Het preparaat bevat tobramycine, een snel bactericied aminoglycoside antibioticum. Het oefent zijn primaire werking op bacteriële cellen uit door de inhibitie van de ribosomale polypeptide assemblage en synthese.

Resistentiemechanisme
Verschillende mechanismen kunnen leiden tot resistentie tegen tobramycine, waaronder (1) alteraties van de ribosomale subunit binnenin de bacteriële cel; (2) interferentie met het transport van tobramycine in de cel, en (3) inactivering van tobramycine door adenylerende, fosforylerende en acetylerende enzymen. De genetische informatie voor de productie van inactiverende enzymen kan aanwezig zijn op het bacterieel chromosoom of op plasmides. Kruisresistentie tegen andere aminoglycosiden kan voorkomen.

Breekpunten
De breekpunten en het *in vitro* spectrum die hierna vermeld worden, zijn gebaseerd op systemisch gebruik. Het is mogelijk dat deze breekpunten niet van toepassing zijn op het topisch oculair gebruik van het geneesmiddel omdat lokaal hogere concentraties bereikt worden en omdat de lokale fysische/chemische omstandigheden de activiteit van het product op de plaats van toediening kunnen beïnvloeden. Overeenkomstig met EUCAST werden de volgende breekpunten bepaald voor tobramycine:

- *Enterobacteriaceae* S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l
- *Pseudomonas* species S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l
- *Staphylococcus* species S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l
- Niet speciesgerelateerd S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l

Relatie farmacokinetiek/farmacodynamiek

Een specifieke relatie farmacokinetiek/farmacodynamiek is niet vastgesteld voor TOBRADEX. Dexamethasone heeft een aangetoonde dosis-onafhankelijke farmacokinetiek in gepubliceerde dierstudies.

Gepubliceerde *in vitro* en *in vivo* studies hebben aangetoond dat tobramycine een langdurig postantibiotisch effect heeft, dat de groei van bacteriën effectief onderdrukt ondanks lage serumconcentraties. In systemische toedieningsstudies met tobramycine zijn hogere maximumconcentraties gerapporteerd met een eenmaal daags doseringsschema in vergelijking met een meermaal daags doseringsschema. Echter, de huidige gegevens wijzen erop dat een dosering eenmaal daags even werkzaam is als een dosering meermaal daags. Tobramycine vertoont een concentratie-afhankelijke antimicrobiële doding en grotere werkzaamheid met toenemend antibioticumniveau boven de MIC of minimale bacteriedodende concentratie (MBC).

Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

De volgende informatie geeft slechts een benaderende richtlijn over de waarschijnlijkheid dat micro-organismen al dan niet gevoelig zullen zijn voor tobramycine aanwezig in dit geneesmiddel. Alleen bacteriële species die doorgaans verantwoordelijk zijn voor externe ooginfecties zoals conjunctivitis, worden hier voorgesteld.

De prevalentie van resistentie kan geografisch en in de tijd variëren voor bepaalde species en lokale informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Indien noodzakelijk moet het advies van een expert gevraagd worden wanneer de lokale prevalentie van de resistentie van die aard is dat het nut van tobramycine bij sommige soorten van infecties twijfelachtig is.

ALGEMEEN GEVOELIGE SOORTEN

Aërobe Gram-positieve micro-organismen
Corynebacterium species.
Staphylococcus aureus (methicillinegevoelig)

Aërobe Gram-negatieve micro-organismen
Enterobacter cloacae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Neisseria meningitidis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marescens

Antibacteriële activiteit tegen andere relevante pathogenen

SOORTEN WAARVOOR DE VERWORVEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN VORMEN

Aërobe Gram-positieve micro-organismen
Corynebacterium diphtheriae
Staphylococcus aureus (methicilline-resistent)
Staphylococcus, andere coagulase-negatieve species (methicilline-resistent)

Anaërobe Gram-negatieve micro-organismen
Neisseria gonorrhoeae

INHERENT RESISTENTE ORGANISMEN

Aërobe Gram-positieve micro-organismen
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Aërobe Gram-negatieve micro-organismen
Haemophilus influenzae

Anaërobe bacteriën
Propionibacterium acnes

Andere
Chlamydia trachomatis

Dexamethasone is een middelsterk corticosteroïde dat goed doordringt in oculair weefsel. Corticosteroïden hebben een anti-inflammatoir en een vasoconstrictief effect. Ze onderdrukken de inflammatoire reacties en symptomen bij verschillende aandoeningen zonder deze aandoening te genezen.

Gegevens uit klinische studies

Cumulatieve veiligheidsgegevens uit klinische studies zijn weergegeven in rubriek 4.8.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van TOBRADEX oogdruppels en oogzalf bij kinderen werden vastgesteld door een brede klinische ervaring, maar er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar. In een klinische studie met TOBRADEX suspensie voor de behandeling van bacteriële conjunctivitis, werden 29 pediatrische patiënten, die varieerden in leeftijd van 1 tot 17 jaar, behandeld met 1 of 2 druppels TOBRADEX elke 4 of 6 uur gedurende 5 of 7 dagen. In deze studie werden geen verschillen waargenomen in het veiligheidsprofiel tussen volwassenen en kinderen. Zie rubriek 4.2 en 4.4 voor meer informatie over pediatrisch gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Dexamethasone
De studies uitgevoerd met TOBRADEX oogdruppels, suspensie hebben aangetoond dat de systemische blootstelling aan dexamethasone laag is na lokaal oculair gebruik. De maximale plasmaconcentraties varieerden tussen 220-888 pg/ml (gemiddelde waarden 555 ± 217 pg/ml) na instillatie van één druppel TOBRADEX in elke oog, 4 keer per dag gedurende twee opeenvolgende dagen.

Dexamethasone wordt verwijderd door metabolisering. Ongeveer 60% van de dosis wordt teruggevonden in de urine als 6-β-hydroxydexamethasone. Ongewijzigd dexamethasone wordt niet teruggevonden in de urine. De eliminatie uit het plasma is met een halfwaardetijd van 3-4 uur vrij kort. Dexamethasone bindt zich voor ongeveer 77-84% aan serumalbumine. De klaring varieert tussen 0,111 en 0,225 l/u/kg, en het distributievolume varieert tussen 0,576 en 1,15 l/kg. De orale biologische beschikbaarheid van dexamethasone is ongeveer 70%.

Tobramycine
De studies uitgevoerd met TOBRADEX oogdruppels, suspensie hebben aangetoond dat de systemische blootstelling aan tobramycine laag is na lokaal oculair gebruik. De tobramycineconcentraties in het plasma konden niet bepaald worden bij 9 van de 12 patiënten die één druppel TOBRADEX toegediend kregen, 4 keer per dag gedurende 2 opeenvolgende dagen. De hoogst gemeten plasmaconcentratie was 0,25 µg/ml, een waarde die 8 keer lager ligt dan de concentratie van 2 µg/ml, die bekend staat als de drempelwaarde geassocieerd met het risico op nefrotoxiciteit.

Tobramycine, hoofdzakelijk ongewijzigd, wordt snel in grote hoeveelheden uitgescheiden in de urine door glomerulaire filtratie. De plasmahalfwaardetijd is ongeveer 2 uur, met een klaring van 0,04 l/u/kg en een distributievolume van 0,26 l/kg. De binding van tobramycine aan plasma-albumine is laag (minder dan 10%). De orale biologische beschikbaarheid is laag (<1%).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten bij conventionele niet-klinische studies naar de toxiciteit van herhaalde doses werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld na lokale toediening, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van genotoxiciteit. Er zijn geen studies

uitgevoerd om het carcinogeen potentieel van dexamethasone te evalueren.
Tobramycine gaat door de placenta naar de foetale circulatie en het vruchtwater. Dierstudies met een systemische toediening van hoge doses tobramycine aan het moederdier tijdens de organogenese hebben renale toxiciteit bij foetussen beschreven. Andere studies uitgevoerd op ratten en konijnen met parenteraal toegediende doses tobramycine tot 100 mg/kg/dag (> 400 keer de maximale klinische dosis) toonden geen schade aan de foetus aan.

Uit studies op dieren blijkt dat corticosteroïden teratogeen zijn. Oculaire toediening van een preparaat met 0,1% dexamethasone aan zwangere konijnen resulteerde in een verhoogd voorkomen van foetale anomalieën. Foetale groeivertraging en verhoogde mortaliteit werden waargenomen bij ratten die een chronische dexamethasonebehandeling kregen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Oogdruppels:
Benzalkoniumchloride
Tyloxapol
Dinatriumedetaat
Natriumchloride
Hydroxyethylcellulose
Anhydrisch natriumsulfaat
Zwavelzuur en/of natriumhydroxide (voor het instellen van de pH)
Gezuiverd water

Oogzalf:
Chloorbutanol
Vloeibare paraffine
Witte zachte paraffine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd naar gevallen van onverenigbaarheid met TOBRADEX.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar
Weggooien 4 weken na eerste opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Oogdruppels: Niet in de vriezer bewaren. Rechtop bewaren.
Oogzalf: Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Oogdruppels: Tobradex 3 mg/ml + 1 mg/ml oogdruppels, suspensie is een witte tot gebroken witte suspensie, geleverd in een plastic container met druppelpipet van 5 ml met een schroefdop.
Oogzalf: Tobradex 3 mg/g + 1 mg/g oogzalf is een witte tot gebroken witte homogene zalf, geleverd in een aluminium tube van 3,5 g met een schroefdop.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Novartis Pharma NV
Koutervеldstraat 2
B-1831 Diegem (Machelen)

8 NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Oogdruppels: BE144873
Oogzalf: BE144724

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 oktober 1988.
Datum van laatste verlenging: 28 februari 2005.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 04/06/2026
Goedkeuringsdatum FAGG: 06/2026