

SKP

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

OBRACIN 40 mg / ml
oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het actief bestanddeel is tobramycine. Dit is aanwezig onder de vorm van tobramycinesulfaat overeenkomend met 40mg tobramycine.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

OBRACIN is een oplossing voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

OBRACIN is aangewezen voor de behandeling van de volgende ernstige infecties, voor zover dat de pathogene kiemen gevoelig blijken te zijn:

Infecties van het centrale zenuwstelsel, met inbegrip van meningitis (N.B.: in dat geval kan het nuttig zijn tevens een lokale behandeling toe te passen, omdat aminosiden slechts in geringe mate in de cerebrospinale vloeistof terechtkomen); in de meeste gevallen is een combinatie met een bèta-lactam antibioticum noodzakelijk bij infecties van het centrale zenuwstelsel;

Septicemie en neonatale septicemie;

Intraabdominale infecties, met inbegrip van peritonitis; maar dan in associatie met andere antibiotica.

Andere ernstige infecties;

Gecompliceerde of recidiverende urineweginfecties, zoals pyelonefritis en cystitis (N.B.: in geval van niet-gecompliceerde cystitis zijn aminosiden alleen geïndiceerd in geval van resistentie van de causale kiem voor andere antibacteriële middelen);

- **Ernstige infecties van de onderste luchtwegen**, zoals pneumonie en bronchopneumonie.

Nosomiale infecties met Gram-negatieven worden in de praktijk heel dikwijls in combinatie met β -lactam antibiotica en fluorochinolones behandeld. Bronchitis is daarentegen bijna steeds veroorzaakt door virussen of mycoplasmata zodat tobramycine en andere aminoglycosiden hier geen plaats hebben.

Ernstige huidinfecties van het gelaat, bot- en weke delen met inbegrip van brandwonden veroorzaakt door Staphylococcus aureus of Gramnegatieve bacillen (Pseudomonas aeruginosa, enterobacteriaceae). De behandeling met tobramycine is vooral zinvol wanneer Obracin geassocieerd wordt met een bèta-lactam of een ander antibioticum en dit gedurende een korte periode.

In geval van ernstige stafylokokkeninfecties waarbij penicilline en andere potentieel minder toxische geneesmiddelen gecontraïndiceerd zijn, kan tobramycine in overweging worden genomen als dat volgens de bacteriële gevoeligheidstesten en het klinische oordeel nuttig is.

Voor en tijdens de behandeling moeten bacteriële kweken worden uitgevoerd om de oorzakelijke kiemen te identificeren en de gevoeligheid ervan voor tobramycine te testen.

Een andere gepaste therapie moet worden ingesteld als uit de gevoeligheidstesten blijkt dat de oorzakelijke micro-organismen resistent zijn tegen tobramycine.

Tobramycine kan in combinatie met een cefalosporine of een penicilline worden toegediend in geval van bewezen of vermoede septicemie, veroorzaakt door Grampositieve of Gramnegatieve kiemen, alsook bij patiënten die lijden aan andere ernstige infecties waarvan de oorzakelijke kiem niet geïdentificeerd is. Naargelang de ernst van de infectie en de toestand van de patiënt kunnen de twee antibiotica in de aanbevolen doses worden toegediend.

De nierfunctie moet zorgvuldig worden gecontroleerd, vooral in geval van toediening van hoge doses van de twee antibiotica. Als de gepaste kweken uitgevoerd zijn en als de resultaten van de gevoeligheidstesten beschikbaar zijn, moet de antibiotische behandeling dienovereenkomstig worden aangepast.

4.2. Dosering en wijze van toediening

OBRACIN dient parenteraal te worden toegediend.

Voor de aanvang van de behandeling moet het gewicht van de patiënt worden bepaald voor een nauwkeurige berekening van de dosis.

OBRACIN kan intramusculair en intraveneus worden toegediend. Het is aan te raden de piek en de dalserumconcentraties te controleren.

A. Patiënten met een normale nierfunctie

Kinderen: 6 à 7,5mg/kg/dag

Prematuren en pasgeborenen van één week of minder:

Men kan tot 4 mg/kg/dag toedienen.

De gebruikelijke behandelingsduur bedraagt 7 tot 10 dagen. Een langdurige behandeling kan noodzakelijk zijn in geval van hardnekkige of gecompliceerde infecties. Het wordt aangeraden bij die patiënten de nier, gehoor en vestibulaire functie te volgen want de toxiciteit manifesteert zich gemakkelijker wanneer de behandeling langer duurt dan 10 dagen .

Volwassenen met ernstige infecties

5 mg/kg/dag (zie tabel 1).

Bij volwassenen met een normale nierfunctie hebben urineweginfecties gereageerd op een behandeling van 2 à 3 mg/kg/dag, toegediend in een eenmalige I.M. injectie.

Volwassenen met levensbedreigende infecties

Doses van 8-10 mg/kg/dag (zie tabel 1).

Die dosering moet worden verlaagd tot 5 mg/kg/dag zodra de klinische toestand van de patiënt het mogelijk maakt.

Ten einde een verhoogde toxiciteit als gevolg van te hoge serumconcentraties te vermijden, mag men 5 mg/kg/dag niet overschrijden zonder controle van de serumconcentraties.

Bij patiënten met mucoviscidose kan het noodzakelijk zijn tot 8 - 10 mg/kg/dag toe te dienen, om therapeutische serum –en weefselconcentraties te bereiken. Daar de serumconcentraties van patiënt tot patiënt kunnen variëren, is het aanbevolen die parameter nauwlettend te volgen.

T A B E L 1

Doseringsschema voor volwassenen met een normale nierfunctie

Voor een patiënt met een lichaamsgewicht van	Gebruikelijke dosis in geval van ernstige infecties 5 mg/kg		Maximale dosis in geval van een levensbedreigende infectie (zo snel mogelijk te verlagen) 8-10 mg/kg	
	Mg/dosis	ML/dosis	Mg/dosis	ML/dosis
120 kg	600 mg	15 ml	960-1200 mg	24-30 ml
100 kg	500 mg	12,5 ml	800-1000 mg	20-25 ml
80 kg	400 mg	10 ml	640-800 mg	16-20 ml
60 kg	300 mg	7,5 ml	480-600 mg	12-15 ml
40 kg	200 mg	5 ml	320-400 mg	8-10 ml

De dagdosis kan worden toegediend in een dagelijkse injectie (IM of korte perfusie).

B. Patiënten met nierinsufficiëntie

Voor zo ver mogelijk moeten de serumconcentraties van tobramycine worden gecontroleerd. Na een aanvangsdosis van 5 mg/kg dient er een dosisaanpassing of verlenging van het interval tussen opeenvolgende toedieningen te gebeuren. (zie tabel 2). Als het onmogelijk is de serumconcentraties van tobramycine rechtstreeks te meten, moet die aanpassing worden uitgevoerd in functie van het serumcreatininegehalte of van de creatinineklaring, aangezien er een goede correlatie is tussen die parameters en de halfwaardetijd van tobramycine.

Het doseringsschema dient gepaard te gaan met een nauwgezet toezicht op de patiënt, zowel vanuit klinisch standpunt als volgens de laboratoriumwaarden.

Dit schema dient zo nodig te worden aangepast. Dit schema' mag niet worden gebruikt in geval van dialyse.

Vermindering van de doses.

Men vindt in onderstaande tabel een volgens de regels aangepaste doseringsschaal en die bruikbaar is bij elke zieke van wie men het ureum of het creatininegehalte van het bloed of de creatinineklaring kent. De keuze van de doses in het geselecteerde gebied dient te gebeuren op basis van de ernst van de infectie, de gevoeligheid van de kiem, bepaalde overwegingen die karakteristiek zijn voor elke patiënt, en heel in het bijzonder op basis van de kwaliteit van de nierfunctie.

Een alternatieve methode om een verminderde dosering te berekenen (bij patiënten met een stabiel en gekend serumcreatininegehalte) bestaat erin de normale aanbevolen dosis te delen door het specifieke creatininegehalte van de patiënt.

TABEL 2

**Onderhoudsbehandeling na een aanvangsdosis van 5mg/kg (*)
in functie van de nierfunctie en het lichaamsgewicht van de patiënt**

Nierfunctie			Schema I Aangepaste doses, toegediend 1 maal per dag	
			Lichaamsgewicht 50 – 60 kg 60 – 80 kg	
Ureum stikstof mg %	Serum creatinine mg %	Creatinine klaring ml/min		
Normaal:			240 mg	320 mg
1 - 20	1 - 1,3	≥ 70	120 – 240 mg	200 – 320 mg
21 – 34	1,4 – 1,9	69 – 40	80 – 100 mg	120 – 180 mg
35 – 49	2,0 – 3,3	39 – 20	40 – 72 mg	60 – 96 mg
50 – 65	3,4 – 5,3	19 – 10	20 – 36 mg	28 – 48 mg
66 – 74	5,4 – 7,5	9 – 5	10 - 18 mg	14 – 24 mg
≥ 75	≥ 7,6	≤ 4		

(*) Bij levensbedreigende infecties kan men doses toedienen, die de helft hoger zijn dan de aanbevolen doses. Als men zich baseert op de creatininemie en het ureumstikstofgehalte in het bloed om de graad van aantasting van de nierfunctie te bepalen, moeten die waarden een stabiele azotemie van renale oorsprong weerspiegelen.

Dosering bij obese patiënten.

Bij obese patiënten is de gepaste dosis de dosis uitgedrukt in mg/kg niet in functie van het reële gewicht van de patiënt, maar wel volgens het fictieve gewicht. Het fictieve gewicht van een obese patiënt is het geschatte magere lichaamsgewicht van die patiënt, verhoogd met 40% van het gewicht dat het magere lichaamsgewicht overschrijdt.

Intramusculaire toediening.

Nadat men de gepaste doses uit het flesje genomen heeft, kan OBRACIN direct worden toegediend.

Intraveneuze toediening.

De doses zijn dezelfde voor intraveneuze en voor intramusculaire toediening.

Voor intraveneuze toediening bij volwassenen bedraagt het volume oplosmiddel (steriele natriumchloride à 0,9% of glucose à 5%) doorgaans 50 ml à 100 ml. Bij kinderen moet het volume oplosmiddel naar verhouding kleiner zijn.

De verdunde oplossing moet geperfundeed worden gedurende een periode van 20 à 60 minuten. Een perfusieduur van minder dan 20 minuten is niet aan te raden, omdat de serumpiek meer dan 12 µg/ml zou kunnen bedragen.

OBRACIN kan worden toegediend ofwel met behulp van een intraveneuze perfusie, ofwel rechtstreeks in een perfusielijn en dit in een traag infuus. In die omstandigheden kunnen gedurende een korte periode serumconcentraties hoger dan 12 µg/ml worden bereikt.

Het extemporaneus mengen van Obracin met andere stoffen is niet aan te raden.

In geval van combinatie met andere geneesmiddelen moet OBRACIN afzonderlijk worden toegediend; daarbij dient men zich te houden aan de aanbevolen dosering en de aanbevolen toedieningswijze.

4.3. Contra-indicaties

In geval van eender welke allergie voor een aminoside of voor één van de hulpstoffen van het preparaat is het gebruik van tobramycine gecontraïndiceerd.

Hetzelfde geldt in geval van myasthenia gravis.

Antecedenten van overgevoeligheid of van eender welke ernstige toxische reactie op een aminoside kunnen ook een contraïndicatie vormen tegen het gebruik van elk ander aminoside, dit wegens de kruisgevoeligheid van de patiënten voor de geneesmiddelen van die groep.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gehoorapparaat

Patiënten die met tobramycine (of een ander aminoside) behandeld worden, dienen wegens het oto en nefrotoxische potentieel van de antibiotica van die familie onder klinische controle te blijven. Het optreden van tekenen van neurotoxiciteit, zowel vestibulaire als auditieve, is mogelijk. De aantasting van het gehoor is irreversibel en doorgaans bilateraal. Ze kan partieel of totaal zijn. De aantasting van de achtste hersenzenuw en de nefrotoxiciteit zijn het meest te vrezen bij patiënten met nierinsufficiëntie of bij patiënten met een normale nierfunctie, die een langdurige behandeling krijgen of die hogere doses krijgen dan de aanbevolen dosering. Andere mogelijke neurotoxische manifestaties zijn onder meer: versuftheid, jeuk, zenuwsamentrekkingen of convulsies.

Het risico op gehoor aantasting neemt toe parallel met blootstelling van de patiënt aan hoge serumpieken, of aan hoge residuele (dal)concentraties. Het is mogelijk dat patiënten die het slachtoffer worden van een cochleaire aantasting, geen enkel symptoom ontwikkelen dat hen waarschuwt voor een aantasting van de achtste hersenzenuw gedurende de behandeling.

Een volledige of partiële bilaterale doofheid kan zich geleidelijk manifesteren na het stopzetten van de behandeling.

Patiënten met mitochondriale DNA-mutaties, in het bijzonder de nucleotide 1555 A>G-substitutie in het 12S rRNA-gen, lopen mogelijk een groter risico op ototoxiciteit, zelfs als de

aminoglycoside-serumspiegels van de patiënt binnen het aanbevolen bereik vallen. In geval van een familiale voorgeschiedenis van aminoglycoside-geïnduceerde doofheid of bekende mitochondriale DNA-mutaties in het 12S rRNA-gen moeten mogelijk andere behandelingen als alternatief voor aminoglycosiden worden overwogen.

Nierfunctie en opvolging

In zeldzame gevallen is het mogelijk dat de nefrotoxiciteit pas duidelijk wordt in de eerste dagen na het stopzetten van de behandeling. De nefrotoxiciteit die door aminosiden geïnduceerd wordt, is doorgaans reversibel.

Een strikte controle van de nierfunctie en van de achtste hersenzenuw is onontbeerlijk in geval van bewezen of vermoede aantasting van de nierfunctie. Dit is ook het geval bij patiënten van wie de nierfunctie in het begin van de behandeling normaal is, maar bij wie zich in de loop van de behandeling tekenen van aantasting van de nierfunctie manifesteren.

De piek en dalconcentraties van aminosiden in het serum zouden tijdens de behandeling regelmatig moeten worden bepaald zodat men zeker is van de aanwezigheid van therapeutische concentraties en tegelijk potentieel toxische concentraties vermijdt. Een nuttige leidraad is het bepalen van de serumconcentraties na de tweede of derde dosis teneinde de dosering individueel aan te passen. Dit onderzoek moet tijdens de behandeling om de 3 of 4 dagen worden herhaald.

In geval van een verandering van de nierfunctie moeten de serumconcentraties frequenter worden bepaald; zo moet de dosis die per inname wordt toegediend, of het interval tussen twee opeenvolgende toedieningen worden aangepast volgens de richtlijnen in de rubriek "Dosering en gebruiksaanwijzing".

De piekconcentraties moeten worden bepaald op serum dat afgenomen is binnen de 30 minuten na een trage intraveneuze toediening, of na één uur als het gaat om intramusculaire toediening.

De dalconcentraties moeten worden bepaald op serum dat afgenomen is 8 uren na toediening of onmiddellijk voor de toediening van een nieuwe dosis tobramycine.

Men moet piekserumconcentraties boven de 15 µg/ml vermijden. Residuele concentraties van meer dan 0.5 µg/mg kunnen wijzen op accumulatie in de weefsels in gevolge van de eenmaal daagse dosering.

Het bepalen van de serumconcentraties is van bijzonder groot belang voor de controle van de behandeling van patiënten die ernstig aangetast zijn en die een variabele nierfunctie hebben, of van patiënten die een infectie met minder gevoelige kiemen hebben en daarom maximale doses krijgen. Andere methoden ter opsporing van een eventuele toxiciteit zijn onder meer het bepalen van de creatinineklaring of van het serumcreatinine (te verkiezen boven de ureumstikstof of nietproteïnestikstof), het onderzoek van het urinesediment en de gehoor en vestibulaire functieproeven.

Een accumulatie in de weefsels, gevorderde leeftijd en de opeenvolgende doses kunnen bijdragen tot het optreden van oto en nefrotoxiciteit. Deshydratatie is een andere risicofactor. Urineonderzoeken zijn aanbevolen; ze zullen een aanzienlijkere eliminatie van proteïnen en cellen aantonen. De uremie (BUN), het serumcreatinine en de creatinineklaring zouden regelmatig moeten worden gecontroleerd. Het is aan te raden om, wanneer het mogelijk is, audiografie uit te voeren bij de patiënten die oud genoeg zijn om de test te rechtvaardigen

(hoogrisicopatiënten). Als er duidelijke tekenen zijn van aantasting van de nierfunctie, de vestibulaire functie en/of de gehoorfunctie, is aanpassing of stopzetting van de behandeling vereist.

De calcium, magnesium en natriumconcentraties in het serum moeten worden gecontroleerd.

Bijzondere populaties

Kinderen

Tobramycine moet omzichtig worden toegediend bij prematuren en bij pasgeborenen omwille van hun renale immaturiteit; deze heeft een verlenging van de serumhalfwaardetijd van het product tot gevolg.

Geanestheseerde patiënten

Neuromusculaire blokkering en respiratoire paralyse werden gemeld bij katten die hoge doses tobramycine (40 mg/kg) gekregen hadden. Bij een chirurgische ingreep moet de anesthesist worden ingelicht over de toediening van een aminoside.

Men dient rekening te houden met het risico op langdurige of secundaire apnoe als tobramycine toegediend wordt bij geanestheseerde patiënten die eveneens middelen krijgen die de neuromusculaire transmissie blokkeren, zoals succinylcholine, tubocurarine of decomethonium.

Als neuromusculaire blokkering optreedt, kan men die verhelpen door toediening van calciumzouten.

Patiënten met andere musculaire pathologieën

Aminosiden moeten omzichtig worden gebruikt bij patiënten met spierstoornissen, zoals myasthenia gravis of de ziekte van Parkinson. Aminosiden kunnen de spierzwakte inderdaad verergeren wegens hun effect van het curaretype op de neuromusculaire functie.

Allergische patiënten

Het bestaan van kruisallergie tussen de aminosiden is bekend.

Tobramycinesulfaat bevat natriummetabisulfiet die allergische reacties kan veroorzaken, waaronder anafylactische symptomen en al dan niet ernstige astmatische episodes die levensbedreigend kunnen zijn bij bepaalde gevoelige personen. De totale prevalentie van overgevoeligheid aan sulfiet in de gehele populatie is niet gekend en waarschijnlijk laag. Gevoeligheid aan sulfiet wordt vaker waargenomen in de astmatische populatie dan in de niet-astmatische.

Patiënten met brandwonden

Bij patiënten met ernstige brandwonden is de farmacokinetiek van het geneesmiddel gewijzigd; dit kan leiden tot lagere serumconcentraties. Wanneer dergelijke patiënten met tobramycine behandeld worden, is het bepalen van de serumconcentraties, de basis voor de bepaling van een adequate dosering, bijzonder aan te raden.

Bejaarde patiënten

Bij bejaarde patiënten kan de nierfunctie aangetast zijn zonder dat dit aan het licht komt bij routinetesten, zoals bepaling van de uremie of de creatininemie. Het kan nuttiger zijn de creatinineklaring te bepalen. Een nauwgezette controle van de nierfunctie gedurende de behandeling is bij die patiënten van bijzonder groot belang.

Andere voorzorgen

Inactivering van tobramycine en andere aminosiden door antibiotica van de bètalactam familie (penicillines en cefalosporines) werd aangetoond *in vitro* en bij patiënten van wie de nierfunctie ernstig aangetast is. Een dergelijke inactivering werd niet aangetoond bij patiënten met normale nierfunctie en bij wie de geneesmiddelen via andere wegen waren toegediend.

Langdurig gebruik van tobramycine kan proliferatie van nietgevoelige kiemen teweegbrengen. In dat geval moeten de gepaste maatregelen worden genomen. Intrathecale toediening van tobramycine werd niet systematisch bestudeerd.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Obracin kan worden toegediend in combinatie met een cefalosporine of een penicilline in geval van bewezen of vermoede septicemie, veroorzaakt door Grampositieve of Gramnegatieve kiemen, alsook bij patiënten met andere ernstige infecties, waarvan de oorzakelijke kiem echter niet geïdentificeerd is. Naargelang de ernst van de infectie en de toestand van de patiënt kunnen de twee antibiotica worden toegediend in de aanbevolen doses. De nierfunctie moet zorgvuldig worden gecontroleerd, vooral in geval van toediening van hoge doses van de twee antibiotica (zie rubriek "dosering en gebruiksaanwijzing").

Gelijktijdige of achtereenvolgende toediening van neurotoxische en/of nefrotoxische stoffen moet worden vermeden.

Krachtige diuretica (lisdiuretica) mogen niet tegelijkertijd worden toegediend wegens het ototoxisch potentieel dat inherent is aan sommige diuretica; bovendien kunnen sommige I.V. geïnjecteerde diuretica de toxiciteit van aminosiden potentialiseren door de serum en weefselconcentraties van het antibioticum te wijzigen.

Toediening van probenecid heeft geen invloed op het tubulaire transport van tobramycine.

Het optreden van musculaire en respiratoire paralyse werd gemeld bij katten die zeer hoge doses tobramycine (40mg/kg) gekregen hadden. Bij geanestheseerde patiënten die myorelaxantia (succinylcholine, tubocurarine of decomethonium) krijgen, is een langdurige of secundaire apnoe niet uitgesloten. Toediening van calciumzouten kan de neuromusculaire blokkering in sommige gevallen opheffen.

Inactivering van tobramycine en van andere aminosiden door antibiotica van de bètalactam familie (penicillines en cefalosporines) werd in vitro aangetoond en bij patiënten van wie de nierfunctie ernstig aangetast is.

Tobramycine mag niet in een zelfde flesje of een zelfde spuit worden gemengd met een ander geneesmiddel (vooral niet met een antibioticum van de bètalactam familie): de geneesmiddelen

moeten afzonderlijk worden toegediend, daarbij moet voor elk geneesmiddel de aanbevolen toedieningsweg en de aanbevolen dosis worden gebruikt.

4.6. Zwangerschap en borstvoeding

**Zwangerschap*

Aminosiden kunnen foetusafwijkingen veroorzaken wanneer ze aan zwangere vrouwen toegediend worden.

Aminosiden passeren de placentamembranen. Verscheidene gevallen van volledige en irreversibele, bilaterale, congenitale doofheid zijn beschreven bij kinderen van wie de moeder tijdens de zwangerschap met streptomycine behandeld werd. Ernstige ongewenste effecten zijn gemeld bij de moeder, de foetus of de pasgeborene wanneer de moeder gedurende de zwangerschap met andere aminosiden behandeld werd.

Als tobramycine gebruikt wordt tijdens de zwangerschap, of als een patiënte zwanger wordt tijdens de behandeling, moet zij op de hoogte worden gebracht van de potentiële risico's voor de foetus.

**Borstvoeding*

Tobramycine komt in de moedermelk terecht. Tobramycine mag niet worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven tenzij het voordeel de mogelijke risico's rechtvaardigt.

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

Niet van toepassing

4.8. Bijwerkingen

Men vindt de volgende nevenwerkingen gerapporteerd en eventueel toe te schrijven aan tobramycine. De frequentie van deze bijwerkingen is als volgt bepaald (conform MedDRA):

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 ($<1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Vaak ($\geq 1/100, <1/10$) :

Irreversibele oto -en/of vestibulotoxiciteit (vooral bij langdurige behandeling of bij hoge doseringen)

Eosinofilie.

Oligurie. Verhoogde transaminase, veranderingen in de nierfunctie, verhoogd serumureum en serumcreatinine.

Soms ($\geq 1/1.000, <1/100$):

Pijn op de injectieplaats.

Duizeligheid

Hoofdpijn
Proteïnurie.
Urticaria
Huiduitslag
Pruritus.

Zelden (\square 1/10.000, <1/1.000):

Misselijkheid, braken, diarree.
Lethargie, koorts.
Paresthesie, desoriëntatie, verwardheid.
Hartkloppingen.
Gehoorschadiging, tinnitus, duizeligheid.
Visusstoornissen.
Granulocytopenie, leukopenie, leukocytose, trombocytopenie, anemie.
Verhoogd serumbilirubine en serum LDH.
Verlaagd serumcalcium, - magnesium, -natrium en -kalium.
Anafylactische reactie, exfoliatieve dermatitis.

Zeer zelden (<1/10.000):

Acuut nierfalen.
Verder is gemeld spierzwakte of onderdrukking van de ademhaling door neuromusculaire blokkade.
Obracin bevat sulfiet waardoor reacties van allergische aard kunnen worden veroorzaakt (vooral bij astmapatiënten) zoals bronchospasmen en soms anafylactische shock.

Nota: de risico's op intolerantie bij patiënten met een normale nierfunctie zijn uiterst klein wanneer de behandeling van korte duur is en de aanbevolen dosering niet overschreden wordt.

4.9. Overdosering

Om het antibioticum in geval van overdosering of in geval van toxische reacties uit het bloed te verwijderen kan hemodialyse (of eventueel peritoneale dialyse) worden uitgevoerd. De extrarenale zuiveringstechnieken zijn bijzonder aangewezen bij patiënten met nierinsufficiëntie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

ATC code: J01GB01

Farmacotherapeutische categorie: antibioticum van de aminoglycosidegroep.

OBRACIN is een wateroplosbaar bactericide antibioticum van de aminoglycosidegroep; het wordt geproduceerd door een *Actinomyces*, *Streptomyces tenebrarius*.

*** Microbiologie**

Uit *in vitro* studies is gebleken dat tobramycine bactericide is door inhibitie van de synthese van de bacteriële proteïnen.

Tobramycine is *in vitro* doorgaans actief tegen de volgende kiemen:

Pseudomonas aeruginosa;

Proteus (indolpositief of negatief), met inbegrip van *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*,

Proteus vulgaris en *Providencia rettgeri*;

Escherichia coli;

Klebsiella sp.;

Enterobacter sp.;

Serratia sp.;

Citrobacter sp.;

Providencia sp.;

alle stafylokokken, met inbegrip van *Staphylococcus aureus*. Een belangrijk percentage van MRSA kiemen in het hospitaal zijn ook resistent tegen aminosides.

De aminosiden hebben slechts een zeer zwakke activiteit tegen de andere Grampositieve kiemen, met inbegrip van *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae* en de enterokokken.

Hoewel de meeste streptokokken van groep D resistent zijn, zijn sommige ervan *in vitro* gevoelig gebleken voor het antibioticum.

In vitro studies hebben ook aangetoond dat de combinatie van een aminoside met een antibioticum dat interfereert met de synthese van de bacteriële wand, een synergistische werking heeft ten opzichte van sommige stammen van de streptokokken van groep D.

De combinatie van penicilline G en tobramycine heeft *in vitro* een synergistisch bactericide effect tegen sommige stammen van *E. faecalis*. Die combinatie heeft echter geen synergistisch effect tegen andere, zeer verwante microorganismen, zoals *E. faecium*. Typering van de streptokokken van groep D volstaat op zichzelf niet om de gevoeligheid te voorspellen. Het is aanbevolen om een gevoeligheidsonderzoek en testen ter bepaling van synergie uit te voeren.

Tobramycine, zoals de overige aminoglycosiden, heeft geen enkele activiteit tegen anaëroben.

De combinatie van tobramycine en carbenicilline is *in vitro* synergistisch ten opzichte van *P. aeruginosa*. Andere Gramnegatieve microorganismen kunnen worden behandeld, dankzij de synergie van de combinatie van tobramycine met sommige cefalosporines.

Resistentie tegen aminoglycosiden kan voorkomen en hangt in grote mate van een inactivering door bacteriële enzymen af.

Onderzoek van de gevoeligheid door middel van de schijfjesmethode:

Als men gebruik maakt van de schijfjesmethode volgens BauerKirbySherrisTurck, kan men vaststellen dat een schijfje met 10 µg tobramycine een inhibitiezone van minstens van 15 mm veroorzaakt wanneer het om een voor tobramycinegevoelige bacteriële stam gaat, een zone van 13 of 14 mm wanneer het om een stam met intermediaire gevoeligheid gaat, en een zone van maximaal 12 mm in aanwezigheid van resistente microorganismen.

Wanneer men gebruik maakt van de diluatiemethode, kan een geïsoleerde bacteriële stam als gevoelig voor tobramycine worden beschouwd wanneer de MIC lager is dan 4 µg/ml; de

geïsoleerde kiem is resistent wanneer de MIC hoger is dan of gelijk aan 8 µg/ml (ELSI criteria).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Na intramusculaire injectie worden de maximale serumpieken van tobramycine tussen de 30^{ste} en 90^{ste} minuut bereikt. De toediening langs deze weg van een dosis van 1 mg/kg lichaamsgewicht geeft een maximale serumpiek in de orde van grootte van 4 à 6 µg/ml; meetbare concentraties blijven tot 8 uur aanhouden. "Meetbare" concentraties betekenen niet noodzakelijk dat ze "therapeutisch" zijn. Men schat over het algemeen dat de therapeutische serumconcentraties tussen 4 en 6 µg/ml gelegen zijn. De dalconcentratie moet minder dan 2 µg/ml bedragen (zie "Bijzondere voorzorgen").

Bij de eenmaal daagse dosering van 5 mg/kg lichaamsgewicht bereikt men meestal maximale serumspiegels in de orde van grootte van 10 – 16 µg/ml. De dalconcentratie, 24 uur later, moet minder dan 0,5 µg/ml bedragen.

Toediening van OBRACIN via intraveneuze perfusie gedurende een periode van een uur geeft serumconcentraties die gelijkaardig zijn aan degene die verkregen worden door middel van een intramusculaire injectie.

Tobramycine wordt in slechts zeer geringe mate geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal.

Een intraveneuze bolusinjectie van één enkele dosis van 1,5 mg/kg geeft snel een serumpiekconcentratie van 9,2 à 29,8 µg/ml; die concentratie daalt tot minder dan 11 µg/ml binnen de 15 minuten.

Toediening van OBRACIN met een frequentie van één injectie om de acht uren veroorzaakt meestal geen accumulatie in het serum van zieken met een intacte nierfunctie, behalve bij pasgeborenen.

Bij patiënten met een aangetaste nierfunctie en bij pasgeborenen zijn de serumconcentraties van het antibioticum doorgaans hoger en kunnen ze worden gemeten gedurende langere perioden dan bij volwassenen met een normale nierfunctie. Bij dergelijke patiënten moet de dosering dan ook dienovereenkomstig worden aangepast (zie "Dosering en gebruiksaanwijzing").

Tobramycine wordt bijna uitsluitend door glomerulaire filtratie geëlimineerd.

De renale klaring is identiek met die van endogeen creatinine. Uit ultrafiltratieonderzoeken is gebleken dat dit antibioticum nagenoeg niet aan proteïnen bindt.

Bij zieken met een intacte nierfunctie wordt tot 84% van de toegediende dosis teruggevonden in de 8uren urine en 93% in de 24uren urine.

Door intramusculaire toediening van een éénmalige dosis van 1mg tobramycine per kilogram lichaamsgewicht kan men urinaire concentraties in de orde van grootte van 75 à 100 µg/ml verkrijgen. Na verscheidene dagen behandeling wordt er bijna evenveel tobramycine in de urines geëlimineerd als er dagelijks wordt toegediend.

De gemiddelde serumhalfwaardetijd bij normale personen bedraagt 2 uren. Daar de halfwaardetijd des te langer is naarmate de creatinineklaring lager is, dient de dosering dienovereenkomstig te worden aangepast. Bij hemodialysepatiënten is het mogelijk 25 à 70% van de toegediende dosis te elimineren, naargelang de duur en het type dialyse.

Tobramycine is na parenterale toediening aanwezig in de weefsels en de lichaamsvloeistoffen. In de gal en de ontlasting zijn de concentraties van tobramycine doorgaans laag; dit wijst op een verwaarloosbare excretie in de gal. In de cerebrospinale vloeistof zijn de concentraties na parenterale toediening zeer laag. In geval van aantasting van het CZS kan het nodig worden geacht de concentratie in de cerebrospinale vloeistof te verhogen. De voorkeur zou moeten worden gegeven aan intraventriculaire injecties met behulp van een Omayapomp, in plaats van aan intrarachidiale injecties. Die handelswijze is nog in een experimenteel stadium.

Tobramycine werd aangetoond in sputum, in de peritoneale en synoviale vloeistof en in exsudaten van abscessen; het passeert ook de placentamembranen.

Bij volwassenen bij wie het extracellulaire vloeistofvolume toegenomen is, zijn de serumconcentraties lager dan verwacht. Bij ernstig verbrande patiënten kan de serumhalfwaardetijd van tobramycine verminderd zijn; dit leidt dan tot serumconcentraties die minder hoog zijn dan verwacht.

Het renale tubulaire transport van tobramycine wordt niet beïnvloed door probenecid.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen relevante preklinische gegevens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Fenol 5 mg Natriumedetaat 0,1 mg Natriummetabisulfit ad protection. – Water voor injectie ad 1 ml.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3. Houdbaarheid

2 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Het preparaat is in de aangeboden vorm stabiel. Het dient in het donker en buiten het bereik van kinderen te worden bewaard.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

OBRACIN is verkrijgbaar in injectieflacons van 80 mg (2 ml):

- in dozen van 3 injectieflacons van 80 mg;
- in dozen van 10 injectieflacons van 80 mg;

in dozen van 25 injectieflacons van 80 mg (ziekenhuisverpakking).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten zijn in de handel gebracht.

6.6. Instructies voor gebruik en verwerking

Niet van toepassing

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

Eurocept International BV

Traggans 5

1244 RL Ankeveen

Nederland

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

BE095304

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

A.Datum van eerste vergunning : 01 juni 1995

B.datum van eerste hernieuwing: 13 maart 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Februari 2022.

Datum van laatste goedkeuring van de SKP: 03/2022.