1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TOBREX 3 mg/ml oogdruppels, oplossing
TOBREX 3 mg/g oogzalf

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

TOBREX oogdruppels:
1 ml oplossing bevat 3 mg tobramycine.
Hulpstoffen met bekend effect: dit middel bevat 0,5 mg benzalkoniumchloride en 62 mg boorzuur in elke 5 ml, overeenkomend met respectievelijk 0,1 mg/ml en 12,4 mg/ml.

TOBREX oogzalf:
1 g oogzalf bevat 3 mg tobramycine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

- Oogdruppels, oplossing
- Oogzalf

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

TOBREX is aangewezen voor de behandeling van uitwendige infecties van het oog en van de omringende weefsels, veroorzaakt door bacteriën die gevoelig zijn voor tobramycine, in het bijzonder deze die resistent zijn tegen de meeste andere antibiotica, vooral *Pseudomonas aeruginosa*, bij volwassenen en kinderen vanaf 1 jaar (zie rubriek 5.1).
Zoals bij andere antibiotica moet geschikte monitoring van de bacteriële respons op de behandeling uitgevoerd worden.

De officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antibacteriële middelen dienen in overweging te worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

- Bij milde aandoeningen: 1 of 2 druppels in het (de) oog (ogen) om de 4 uur, of een kleine hoeveelheid zalf 2 tot 3 maal per dag.

- Bij ernstigere infecties: 2 druppels in het (de) oog (ogen) om het uur of een kleine hoeveelheid zalf om de 3 tot 4 uur totdat er verbetering optreedt, waarop de behandeling eerst verminderd moet worden alvorens stopgezet te worden.

De lengte van de behandeling is afhankelijk van de aard van de infectie en kan variëren van enkele dagen tot een aantal weken.

Pediatrische patiënten
TOBREX oogdruppels en oogzalf mag gebruikt worden bij kinderen vanaf 1 jaar met dezelfde dosis als bij volwassenen. De maximale dosis van TOBREX oogdruppels is 14 druppels/dag bij kinderen van 1 tot <2 jaar en 46 druppels/dag bij kinderen van 2 tot <12 jaar (zie rubriek 4.4). De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1. De veiligheid en werkzaamheid van TOBREX oogdruppels en oogzalf bij kinderen jonger dan 1 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Gebruik bij bejaarden
Er werden geen algemene klinische verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen oudere patiënten en andere volwassen patiënten

Patiënten met lever- en nierfunctiestoornissen
TOBREX oogdruppels en oogzalf zijn niet onderzocht bij deze patiëntenpopulatie. Echter, wegens de lage systemische absorptie van tobramycine na topische toediening van dit product, is een aanpassing van de dosis niet nodig.

Wijze van toediening
Voor oculair gebruik.

TOBREX oogdruppels: verwijder, nadat u de dop van het flesje heeft afgehaald, de beveiligingsring indien deze los zit, voordat u het geneesmiddel gebruikt.

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

Bij gelijktijdige behandeling met andere topische geneesmiddelen in het oog dient men minstens 5 minuten te wachten tussen de opeenvolgende toedieningen. Oogzalven moeten als laatste worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Uitsluitend voor topisch gebruik in het oog. Niet injecteren of inslikken.
- Kruisovergevoeligheid met andere aminoglycosiden kan optreden. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat patiënten die gevoelig worden voor topische tobramycine toegediend in het oog ook gevoelig kunnen zijn voor andere topische en/of systemische aminoglycosiden.

    - Bij sommige patiënten kan gevoeligheid voor topisch toegediende aminoglycosiden optreden.

De ernst van overgevoeligheidsreacties kan variëren van lokale effecten tot gegeneraliseerde reacties zoals erytheem, jeuk, urticaria, huiduitslag, anafylaxie, anafylactoïde reacties, of bulleuze reacties. Wanneer overgevoeligheid zich ontwikkelt tijdens het gebruik van dit geneesmiddel, moet de behandeling worden stopgezet en moeten andere geneesmiddelen worden gebruikt (zie rubriek 4.8).

- Ernstige bijwerkingen, waaronder neurotoxiciteit, ototoxiciteit en nefrotoxiciteit, zijn opgetreden bij patiënten die met systemische aminoglycosiden werden behandeld. Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van TOBREX en systemische aminoglycosiden en er moet voor gezorgd worden dat de totale serumconcentratie wordt gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

- Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van TOBREX 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.

- Zoals bij andere antibiotica kan langdurig gebruik van TOBREX een woekering van niet gevoelige organismen tot gevolg hebben, waaronder fungi. Als er zich een superinfectie voordoet, moet een adequate therapie worden ingezet.
- Het dragen van contactlenzen wordt niet aanbevolen tijdens de behandeling van een ooginfectie. Daarom moeten patiënten geadviseerd worden om geen contactlenzen te dragen tijdens de behandeling met dit product.
- Dit middel bevat 0,5 mg benzalkoniumchloride in elke 5 ml, overeenkomend met 0,1 mg/ml. Benzalkoniumchloride kan worden opgenomen door zachte contactlenzen en kan de kleur van de contactlenzen veranderen. Patiënten moeten contactlenzen uit doen voordat ze dit middel gebruiken en deze pas 15 minuten daarna weer indoen. Benzalkoniumchloride kan ook oogirritatie veroorzaken, vooral als de patiënt droge ogen heeft of een aandoening van het hoornvlies.
- Volgende maatregelen zijn, na toediening van TOBREX oogdruppels, nuttig om systemische absorptie te verminderen:
- het ooglid gedurende 2 minuten gesloten houden;
- het traankanaal met de vinger toedrukken gedurende 2 minuten.
- TOBREX oogdruppels bevatten boor. Zonder medisch advies mag de dosering de aanbevolen dagelijkse dosis niet overschrijden. Boor kan de vruchtbaarheid verminderen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Er zijn geen klinisch relevante interacties beschreven met topisch gebruik van TOBREX in het oog.

Gelijktijdig en/of sequentieel gebruik van een aminoglycoside (tobramycine) en andere systemische, orale, of topische geneesmiddelen die neurotoxische, ototoxische, of nefrotoxische gevolgen hebben, kan leiden tot additieve toxiciteit en dient vermeden te worden, indien mogelijk.

Topische corticosteroïden kunnen, wanneer ze worden gebruikt in combinatie met tobramycine, de klinische tekenen van bacteriële, schimmel- of virale infecties verbergen en overgevoeligheidsreacties onderdrukken.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen of beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van topisch oculaire tobramycine bij zwangere vrouwen.
Studies bij mensen hebben geen verband aangetoond tussen de toediening van tobramycine en misvormingen. 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. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken na systemische blootstelling en bij doseringen die geacht worden beduidend hoger te liggen dan de maximale dosis bij de mens bij therapeutisch gebruik van tobramycine oogdruppels, zodat deze weinig klinische relevantie hebben (zie rubriek 5.3).
Hoewel systemische blootstelling van tobramycine na topische toediening verondersteld wordt verwaarloosbaar te zijn, wordt uit voorzorg het gebruik van tobramycine tijdens de zwangerschap bij voorkeur vermeden. TOBREX mag enkel tijdens de zwangerschap gebruikt worden indien dit strikt noodzakelijk is.

Borstvoeding
Minimale blootstelling van tobramycine in de moedermelk bij vrouwen die borstvoeding geven werd gevonden na intraveneuze of intramusculaire toediening tot 150 mg TID van tobramycine.
Hoewel er geen gegevens zijn over specifieke systemische blootstelling van tobramycine na toediening in het oog, worden er geen effecten bij de met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht, gezien de veel lagere dosering van deze geneesmiddelen na topische toediening in het oog in vergelijking met de systemische dosering hierboven weergegeven, met minimale overdracht in de moedermelk.
Topsich oculaire tobramycine kan tijdens de borstvoeding gebruikt worden als het voordeel voor de moeder wordt afwogen tegenover het risico voor de met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen.

Vruchtbaarheid
Er is geen onderzoek gevoerd naar het effect van tobramycine toediening op de vruchtbaarheid bij de mens en dier (zie rubriek 5.3).

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

TOBREX oogdruppels en oogzalf hebben geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Net zoals bij alle oogpreparaten, kunnen tijdelijk wazig zien of andere visuele stoornissen van invloed zijn op de rijvaardigheid of het bedienen van machines. Als wazig zien optreedt bij toediening, moet de patiënt wachten tot het zicht weer helder wordt alvorens een voertuig te besturen of een machine te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

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

De volgende bijwerkingen zijn geklasseerd 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 < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.
De bijwerkingen werden bekomen uit klinische studies en spontane postmarketing rapporten. De volgende bijwerkingen werden vastgesteld na gebruik van TOBREX in het oog:

Systeem/Orgaanklasse	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	*Soms:* overgevoeligheid. *Niet bekend:* anafylactische reactie.
Zenuwstelselaandoeningen	*Soms:* hoofdpijn.
Oogaandoeningen	*Vaak:* ongemak in het oog, oculaire hyperemie. *Soms:* keratitis, cornea-abrasie, gezichtsverlies, wazig zicht, erytheem van het ooglid, oedeem van het ooglid, oogafscheiding, ooglidaandoening, conjunctivaal oedeem, irritatie van het oog, oogpijn, droog oog, pruritus aan het oog, toegenomen traanproductie. *Niet bekend:* oogallergie, pruritus aan de oogleden.
Huid- en onderhuidaandoeningen	*Soms:* urticaria, dermatitis, madarose, leucoderma, pruritus, droge huid. *Niet bekend:* uitslag, erytheem, Stevens-Johnson syndroom, erythema multiforme.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

- Bij sommige patiënten kan gevoeligheid voor topisch toegediende aminoglycosiden optreden (zie rubriek 4.4).
- Als topische oculaire tobramycine tegelijkertijd wordt toegediend met systemische antibiotica uit

de groep van de aminoglycosiden, moet erop gelet worden dat de totale serumconcentratie wordt gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

- Ernstige bijwerkingen, waaronder neurotoxiciteit, ototoxiciteit en nefrotoxiciteit, zijn opgetreden bij patiënten die met systemische tobramycine werden behandeld (zie rubriek 4.4).
- TOBREX mag worden gebruikt bij kinderen vanaf 1 jaar met dezelfde dosis als bij volwassenen. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1. De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen jonger dan 1 jaar zijn niet vastgesteld en er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten
De frequentie, type en ernst van de bijwerkingen in kinderen worden verwacht om hetzelfde te zijn als deze bij volwassenen.

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-afmps.be

4.9 Overdosering

Door de eigenschappen van dit preparaat worden er geen toxische systemische effecten verwacht bij oculair gebruik van dit product, bij oculaire overdosering van dit product, of bij het accidenteel inslikken van de inhoud van één flesje/tube.

Een topische overdosering van TOBREX kan worden weggespoeld uit het oog (de ogen) met lauw water.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ophthalmologica; anti-infectiemiddelen, ATC-code: S01A A12

Werkingsmechanisme

Tobramycine is een krachtig, breed-spectrum, snelwerkend bactericide antibioticum uit de groep van de aminoglycosiden. Het oefent zijn primaire werking op bacteriële cellen uit door remming van de samenvoeging en synthese van polypeptiden op het ribosoom.

Resistentiemechanisme
Resistentie tegen tobramycine vindt plaats door een aantal verschillende mechanismen, waaronder (1) wijzigingen van de ribosomale subunit binnen de bacteriële cel; (2) belemmering van de overbrenging van tobramycine in de cel, en (3) enzymatische inactivatie van tobramycine door adenylylering, fosforylering en acetylering. Genetische informatie voor de productie van inactiverende enzymen kan worden gedragen op het bacteriële chromosoom of op plasmiden. Kruisresistentie tegen andere aminoglycosiden kan optreden.

Breekpunten
De breekpunten en het *in vitro* spectrum zoals hieronder wordt vermeld, zijn gebaseerd op systemisch gebruik. Het kan zijn dat deze breekpunten niet van toepassing zijn op topisch oculair gebruik van het geneesmiddel omdat lokaal hogere concentraties worden bereikt en de lokale fysisch/chemische omstandigheden de activiteit van het product op de plaats van de toediening kunnen beïnvloeden. In overeenstemming met EUCAST zijn de volgende breekpunten bepaald voor tobramycine:

- *Enterobacteriaceae* S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l
- *Pseudomonas spp.* S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l
- *Acinetobacter spp.* S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l
- *Staphylococcus spp.* S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l
- Niet soortgerelateerd S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l

Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen
De informatie hieronder geeft slechts een benaderende richtlijn over de probabiliteit dat micro-organismen al dan niet gevoelig zijn voor tobramycine in TOBREX. Bacteriesoorten die uit externe oculaire infecties van het oog werden gehaald, zoals waargenomen bij conjunctivitis, worden hier voorgesteld.

De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en in de tijd variëren voor geselecteerde soorten en lokale informatie over resistentie is wenselijk; vooral bij de behandeling van ernstige infecties omdat noodzakelijk advies van een expert gevraagd moet worden wanneer de lokale resistentieprevalentie van die aard is dat het nut van tobramycine bij ten minste enkele infectietypes twijfelachtig is.

ALGEMEEN GEVOELIGE SOORTEN

Aërobe Gram-positieve micro-organismen

Bacillus megaterium

Bacillus pumilus

Corynebacterium accolens

Corynebacterium bovis

Corynebacterium macginleyi

Corynebacterium pseudodiphtheriticum

Kocuria kristinae

Staphylococcus aureus (methicillinegevoelig - MSSA)

Staphylococcus epidermidis (coagulase-positieve en –negatieve)

Staphylococcus haemolyticus (methicillinegevoelig - MSSH)

Streptococci (inclusief een aantal van de groep A beta-hemolytische soorten, sommige nonhemolytische soorten, en sommige Streptococcus pneumoniae)

Aërobe Gram-negatieve micro-organismen

Acinetobacter calcoaceticus

Enterobacter aerogenes

Escherichia coli

Acinetobacter junii

Acinetobacter ursingii

Citrobacter koseri

H. aegyptius

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Moraxella catarrhalis

Moraxella oslonensis

Moraxella lacunata

Sommige *Neisseria* soorten

Proteus mirabilis

De meeste *Proteus vulgaris* stammen

Pseudomonas aeruginosa

Serratia liquifaciens

Anti-bacteriële werking tegen andere relevante pathogenen

SOORTEN WAARVOOR DE VERWORVEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN VORMEN

Acinetobacter baumanii

Bacillus cereus

Bacillus thuringiensis

Kocuria rhizophila

Staphylococcus haemolyticus (methicillineresistent - MRSH)

Staphylococcus, andere coagulase-negatieve spp.

Serratia marcescens

INHERENT RESISTENTE ORGANISMEN

Aërobe Gram-positieve micro-organismen

Enterococci faecalis

Staphylococcus aureus (methicillineresistent - MRSA)

Streptococcus mitis

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Streptococcus sanguis

Aërobe Gram-negatieve micro-organismen

Haemophilus influenzae

Stenotrophomonas maltophilia

Chryseobacterium indologenes

Burkholderia cepacia

Anaërobe bacteriën

Propionibacterium acnes

Bacteriële gevoeligheidsstudies tonen aan dat in sommige gevallen micro-organismen die resistant zijn aan gentamicine gevoeligheid aan tobramycine behouden.

PK/PD relatie
Een specifieke PK/PD relatie werd niet vastgesteld voor TOBREX. Gepubliceerde in vitro en in vivo studies hebben aangetoond dat tobramycine een verlengd post-antibiotisch effect heeft, dat effectief de groei van bacteriën onderdrukt ondanks lage serumconcentraties.
Systemische toedieningsstudies hebben hogere maximum concentraties gerapporteerd met een eenmaal daags regime vergeleken met meervoudige dagelijkse doseringsregimes. Echter, het gewicht van de huidige gegevens suggereert dat eenmaal daags systemische dosering even effectief is als meervoudige dagelijkse dosering. Tobramycine vertoont een concentratie-afhankelijke antimicrobiële doding en een grotere werkzaamheid met toenemende niveaus van antibiotica boven de MIC of minimale bactericide concentratie (MBC)

Gegevens van klinische studies
Cumulatieve veiligheidsgegevens van klinische studies zijn weergegeven in rubriek 4.8.

Oudere patiënten
Er werden geen algemene klinische verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen oudere patiënten en andere volwassen patiënten.

Pediatrische patiënten
Meer dan 600 pediatrische patiënten namen deel aan 10 klinische studies met tobramycine oogdruppels of oogzalf voor de behandeling van bacteriële conjunctivitis, blefaritis of blefaroconjunctivitis. Deze patiënten varieerden in leeftijd van 1 tot 18 jaar. Over het algemeen was het veiligheidsprofiel bij pediatrische patiënten vergelijkbaar met dat van volwassen patiënten. Voor kinderen jonger dan 1 jaar kan er geen aanbeveling gedaan worden betreffende de posologie omwille van een gebrek aan gegevens.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Tobramycine wordt slechts in geringe mate geabsorbeerd door de cornea en de conjunctiva van konijnen, en minimale hoeveelheden worden in het oog geresorbeerd na topische toediening van tobramycine.
Bijkomend, de systemische absorptie van tobramycine is klinisch laag na topisch oculaire toediening van tobramycine producten met gelijkaardige concentraties als TOBREX (0,3%).
Door de hoge concentratie van tobramycine in TOBREX is tobramycine op de plaats van de infectie (oppervlak van het oog) beschikbaar in een concentratie die doorgaans veel hoger is dan de MIC van de meest resistente isolaten (MICs > 64 μg/ml; 1 minuut na één enkele toediening van TOBREX is de concentratie van tobramycine in het menselijke oog 848 ± 674 μg/ml).

De concentratie van tobramycine in tranen van gezonde mensen blijft hoger dan de MIC90 (16 μg/ml zoals beschreven voor oculaire isolaten) gedurende ten minste 44 minuten na de toediening van een behandeling met TOBREX.

Distributie
Het distributievolume bedraagt 0,26 l/kg bij de mens. Menselijke plasma-eiwitbinding van tobramycine is laag, minder dan 10%.

Biotransformatie
Tobramycine wordt grotendeels onveranderd door de urine uitgescheiden.

Eliminatie
Tobramycine wordt snel en uitgebreid door de urine uitgescheiden via glomerulaire filtratie, grotendeels als onveranderd middel. De plasmahalfwaardetijd is ongeveer twee uur. De gerapporteerde systemische klaring bij volwassen personen met een normale nierfunctie varieerden van 0,05-0,1 l/u/kg en verminderd met een verminderde nierfunctie.

Lineariteit/non-lineariteit
Oculaire of systemische absorptie met toenemende dosis concentraties na topisch oculaire toediening is niet getest. Daarom kan de lineariteit van blootstelling met oculaire dosis niet worden vastgesteld.

Patiënten met lever- en nierfunctiestoornissen
TOBREX oogdruppels en oogzalf zijn niet onderzocht bij deze patiëntenpopulatie. Echter, wegens de lage systemische absorptie van tobramycine na topische toediening van dit product, is een aanpassing van de dosis niet nodig.

Pediatrische patiënten
TOBREX mag gebruikt worden bij kinderen (vanaf 1 jaar) met dezelfde dosis als bij volwassenen. Er is echter beperkte informatie beschikbaar bij kinderen jonger dan 1 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tobramycine wordt zeer slecht geabsorbeerd uit het maagdarmstelsel. Hoge parenteraal toegediende dosissen tobramycine bleken renale toxiciteit bij ratten en honden en ototoxiciteit bij katten te veroorzaken.

Preklinische studies wezen op hoge systemische dosissen tobramycine toegediend via intra-peritoneale (IP) weg (30 en 60 mg/kg) bij ratten tijdens de periode van de belangrijkste organogenese; dit leidde tot een stijging van de glomerulaire dichtheid en het verlies van de corticale zone in de nier bij de foetussen en pasgeboren ratten. Net als bij andere laboratoriumdieren worden antibiotica uit de groep van de aminoglycosiden beschouwd als ototoxisch. De langdurige systemische behandeling met tobramycine bij katten, toegediend via subcutane weg (20, 40 en 80 mg/kg/dag gedurende 30 weken) resulteerde in dosisafhankelijke degeneratie van de haarcellen en de ondersteunende sensoriële structuren in het oor. Het menselijke oor wordt nu echter gezien als anatomisch beter beschermd, en dus minder kwetsbaar voor aminoglycoside-geïnduceerde letsels dan bij dierenmodellen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

TOBREX oogdruppels:
Benzalkoniumchloride
Boorzuur
Anhydrisch natriumsulfaat
Natriumchloride
Tyloxapol
Zwavelzuur en/of natriumhydroxide
Gezuiverd water

TOBREX oogzalf:
Chlorobutanol
Vloeibare paraffine
Vaseline

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er is geen specifiek onderzoek naar onverenigbaarheid uitgevoerd.

6.3 Houdbaarheid

TOBREX oogdruppels en oogzalf: 3 jaar
Weggooien 4 weken na eerste opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

TOBREX oogdruppels: Bewaren beneden 25°C.
TOBREX oogzalf: Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

TOBREX oogdruppels: TOBREX oogdruppels, oplossing wordt geleverd in een plastic container met druppelpipet van 5 ml met een schroefdop.

TOBREX oogzalf: TOBREX oogzalf wordt 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 in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

TOBREX oogdruppels: BE125176
TOBREX oogzalf: BE125115

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING

VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:
TOBREX oogdruppels: 14 december 1983
TOBREX oogzalf: 7 december 1983
Datum van laatste verlenging: 13 juni 2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 22.05.2026
Goedkeuringsdatum: 06/2026