1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oogdruppels suspensie bevat 1 mg dexamethason en 3 mg tobramycine.

Hulpstof met bekend effect:
Elke ml suspensie bevat 0,1 mg benzalkoniumchloride.
Hydroxyethylcellulose (kan fosfaatbuffers bevatten).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, suspensie
Witte suspensie
pH: 5,0-6,0

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Het voorkomen en behandelen van een ontsteking en het voorkomen van een infectie na een cataractoperatie bij volwassenen en kinderen ouder dan twee jaar.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

De duur van de behandeling mag maximaal 14 dagen bedragen.

Dosering
Volwassenen
Een tot twee druppels in de conjunctivaalzak(ken) toedienen. De frequentie van toediening wordt als volgt bepaald: bij ernstige aandoeningen één tot twee druppels iedere twee uur totdat de ontsteking afneemt (meestal binnen 24 tot 48 uur). De frequentie wordt geleidelijk teruggebracht zodra de klinische verschijnselen verbeteren. Bij minder ernstige aandoeningen worden de druppels 4 tot 6 maal daags toegediend.

Ouderen
Geen speciale doseringsvoorschriften.

Pediatrische patiënten
Bradexa oogdruppels kan bij kinderen ouder dan twee jaar in dezelfde dosering worden gebruikt als bij volwassenen. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1. De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen jonger dan twee jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening
Oculaire toediening.

Bradexa oogdruppels dienen voor gebruik gedurende 15 seconden goed geschud te worden.
Bij gelijktijdige behandeling met andere lokale oogheelkundige geneesmiddelen dient er 5 minuten tussen de opeenvolgende toedieningen te zitten. Oogzalven moeten als laatste worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

- Herpes simplex keratitis, vaccinia, varicella en vele andere virale aandoeningen van cornea en conjunctiva.
- Mycobacteriële ooginfecties.
- Schimmelaandoeningen van het oogweefsel of onbehandelde parasitaire ooginfecties.
- Luetische infecties.
- Glaucoom.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Voorgeschiedenis van een ernstige overgevoeligheidsreactie (bijvoorbeeld anafylactische shock) op andere aminoglycosiden, met name kanamycine, neomycine en gentamicine.

Het gebruik van dit combinatiepreparaat is in elk geval gecontra-indiceerd na een ongecompliceerde verwijdering van een vreemd lichaam uit de cornea.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Uitsluitend voor gebruik in het oog.

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

Niet gebruiken voor inspuiting in het oog.

Bij sommige patiënten kan een overgevoeligheidsreactie voor topisch toegediende aminoglycosiden optreden (zie rubriek 4.3), met symptomen als keratitis punctata, erytheem van de conjunctiva, jeuk en zwellen van de oogleden en verhoogde tranenvloed. De ernst van overgevoeligheidsreacties kan variëren van lokale effecten tot gegeneraliseerde reacties zoals erytheem, jeuk, urticaria, huiduitslag, anafylaxie, anafylactoïde reacties, of bulleuze reacties (zie rubriek 4.8). Indien een overgevoeligheidsreactie optreedt, moet de behandeling met tobramycine worden stopgezet en een adequate therapie worden ingezet.

Indien het lokaal toegepaste tobramycine tegelijkertijd met een systemisch toegepast antibioticum uit de groep van de aminoglycosiden wordt gebruikt, dient voorzichtigheidshalve de serumconcentratie regelmatig te worden gecontroleerd. Ernstige bijwerkingen, waaronder neurotoxiciteit, ototoxiciteit en nefrotoxiciteit, zijn opgetreden bij patiënten die met een systemisch aminoglycoside werden behandeld. Bij gelijktijdig gebruik is voorzichtigheid geboden.

Corticosteroïden kunnen de afweerreactie tegen bacteriële, virale, schimmel of parasitaire infecties verminderen en het ontstaan ervan in de hand werken, terwijl ze de klinische tekenen van een infectie kunnen maskeren.

Kruisresistentie kan voorkomen tussen de verschillende antibiotica in de aminoglycosidengroep. Er dient rekening te worden gehouden met kruisovergevoeligheid voor andere aminoglycosiden, met name kanamycine, gentamicine en neomycine. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat patiënten die gesensibiliseerd worden voor topische tobramycine ook gevoelig kunnen zijn voor andere topische en/of systemische aminoglycosiden. De kans op sensibilisatie neemt toe bij herhaalde behandelingen.

Zoals ook bij andere antibiotica het geval is, kan langdurig gebruik ervan leiden tot een overgroei van resistente micro-organismen, waaronder schimmels. Wanneer zich tijdens de behandeling een superinfectie voordoet, dienen adequate therapeutische maatregelen te worden genomen.

Bij patiënten met persisterende ulceratie van de cornea moet een schimmelinfectie worden vermoed. Wanneer er een schimmelinfectie optreedt, moet de behandeling met corticosteroïden worden stopgezet.

Langdurig gebruik van steroïden kan afweerreacties onderdrukken en het risico van secundaire ooginfecties derhalve vergroten.

Topische oftalmologische corticosteroïden kunnen de wondgenezing van de cornea 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).

Het is bekend dat het gebruik van lokale steroïden bij aandoeningen die gepaard gaan met een verdunning van cornea en sclera, perforaties kunnen veroorzaken. Bij een acute purulente aandoening van het oog kunnen steroïden een infectie maskeren of een bestaande infectie doen uitbreiden.

Visusstoornis
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.

Langdurig gebruik van topische oftalmologische corticosteroïden kan tot oculaire hypertensie en/of glaucoom leiden, met beschadiging van de optische zenuw, verminderde gezichtsscherpte en gezichtsvelddefecten alsook het ontstaan van cataract subcapsularis posterior. Bij een gebruik van deze preparaten gedurende meer dan tien dagen dient de intra-oculaire druk regelmatig te worden gecontroleerd. Dit is vooral belangrijk bij pediatrische patiënten die dexamethason-bevattende medicijnen krijgen, aangezien het risico op steroïd-geinduceerde oculaire hypertensie groter kan zijn bij kinderen jonger dan zes jaar en eerder kan optreden dan een steroïde response bij volwassenen. De frequentie en duur van de behandeling moet zorgvuldig afgewogen worden en het IOD moet vanaf het begin van de behandeling gecontroleerd worden, om het risico op vroegtijdig en hogere steroïd-geïnduceerde IOD verhogingen te erkennen bij pediatrische patiënten.
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.

Bij langdurige steroïdtherapie dient rekening te worden gehouden met het optreden van virale of schimmelinfecties van de cornea.
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.
Om systemische resorptie te verminderen na toediening van de oogdruppels, zijn de volgende maatregelen nuttig:
- Het ooglid gedurende 2 minuten gesloten houden
- Lacrimale occlusie gedurende 2 minuten

<u>Contactlenzen</u>
Het dragen van contactlenzen wordt afgeraden tijdens de behandeling van een oculaire infectie of ontsteking.

Bradexa oogdruppels dienen niet gebruikt te worden tijdens het dragen van contactlenzen, aangezien het conserveermiddel benzalkoniumchloride geabsorbeerd kan worden door zachte contactlenzen, hen kan verkleuren of oogirritatie kan veroorzaken. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden hun contactlenzen uit te doen voor het indruppelen van Bradexa oogdruppels, suspensie en minimaal 15 minuten te wachten voordat de contactlenzen weer ingezet worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen klinische interactiestudies uitgevoerd met Bradexa oogdruppels. Gelijktijdig gebruik van topische steroïden met topische NSAID's kan de kans op genezingsproblemen van de cornea vergroten.

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.

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

Tetracyclines dienen niet gelijktijdig met Bradexa oogdruppels, suspensie te worden toegediend aangezien tyloxapol, een van de bestanddelen van Bradexa, onverenigbaar is met tetracyclines (zie rubriek 6.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

Zwangerschap
Er zijn geen adequate gegevens over het topicaal gebruik van tobramycine en dexamethason bij zwangere vrouwen.
Tobramycine en corticosteroïden passeren de placenta. Echter, na oculaire toepassing is de systemische blootstelling laag.
Langdurig of herhaaldelijk gebruik van corticosteroïden tijdens de zwangerschap werd geassocieerd met een verhoogd risico op intra-uteriene groeivertraging. Van moeders die aanzienlijke doses van corticosteroïden toegediend kregen tijdens hun zwangerschap moeten de zuigelingen zorgvuldig geobserveerd worden op tekenen van bijnierschorsinsufficiëntie. Studies bij dieren hebben reproductieve toxiciteit van tobramycine en dexamethason aangetoond (zie rubriek 5.3).
Uit voorzorg verdient het de voorkeur om het gebruik van Bradexa tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding
Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van tobramycine en dexamethason in de moedermelk, maar het is onwaarschijnlijk dat klinisch relevante concentraties worden bereikt na topicale toediening. Het wordt aanbevolen om óf de borstvoeding te staken óf de behandeling met Bradexa te staken of niet in te stellen, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

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

Bradexa oogdruppels heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, zoals bij iedere oogdruppel, kunnen tijdelijk wazig zien

of andere visuele stoornissen van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Als het zicht wazig is na instillatie, moet de patiënt wachten tot het gezichtsvermogen weer helder is alvorens een voertuig te besturen of een machine te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Er werden geen ernstige oftalmische bijwerkingen gerelateerd aan Bradexa gerapporteerd in klinische studies. De meest frequent gemelde bijwerkingen zijn gelokaliseerde oculaire toxiciteit en overgevoeligheid, waaronder jeuk en zwelling van het ooglid, en conjunctivaal erytheem. Deze bijwerkingen traden bij minder dan 4% van de patiënten op. Andere meest frequent gerapporteerde bijwerkingen die verband houden met de behandeling zijn oogpijn, verhoogde intra-oculaire druk, oogirritatie en oogpruritus. Deze bijwerkingen traden bij minder dan 1% van de patiënten op.

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd voor Bradexa. Ze zijn ingedeeld 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), of 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.

Infecties en parasitaire aandoeningen
Soms: superinfectie met schimmels, herpesinfecties, bacteriële superinfectie

Immuunsysteemaandoeningen
Niet bekend: overgevoeligheid, anafylactische reactie (zie rubriek 4.4)
Endocriene aandoeningen:
Niet bekend: syndroom van Cushing, bijniersuppressie (zie rubriek 4.4)

Zenuwstelselaandoeningen
Vaak: hoofdpijn Zelden: dysgeusie Soms: duizeligheid

Oogaandoeningen
Vaak: oogpijn, oogirritatie, oculaire hyperemie, erytheem van het ooglid, abnormaal gevoel in het oog
Soms: verhoogde intra-oculaire druk (met mogelijke ontwikkeling van glaucoom)*, oogpruritus, ongemak in het oog, conjunctivitis, oogallergie*, conjunctivaal oedeem, glares (schitteringen), ooglid oedeem, verhoogde tranenvloed, wazig zien (zie ook rubriek 4.4)
Zeer zelden: perforatie van de cornea*, cataract subcapsularis posterior* Niet bekend: mydriase

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Vaak: postnasale drip Soms: laryngospasme, rhinorroe

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Soms: maskering van allergische verschijnselen, vertraagde wondgenezing

Maagdarmstelselaandoeningen
Niet bekend: nausea, abdominaal ongemak

Huid- en onderhuidaandoeningen
Niet bekend: rash, zwelling van het gezicht, pruritus, erythema multiforme

Letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties
Zeer zelden: beschadiging van de oogzenuw*

*Zie rubriek Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Langdurig gebruik van topische oftalmologische corticosteroïden kan tot verhoogde intra-oculaire druk leiden, met beschadiging van de optische zenuw, verminderde gezichtsscherpte en gezichtsvelddefecten, alsook het ontstaan van cataract subcapsularis posterior en vertraagde wondgenezing (zie rubriek 4.4).
Bij aandoeningen die verdunning van de cornea of sclera veroorzaken, bestaat er een verhoogd risico op perforatie door de corticosteroïdencomponent, vooral na langdurige behandeling (zie rubriek 4.4).

De ontwikkeling van een secundaire infectie heeft zich voorgedaan na het gebruik van combinaties die corticosteroïden en antimicrobiële stoffen bevatten. Schimmelinfecties van de cornea treden vooral op tijdens langdurig gebruik van steroïden (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).

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

Bij sommige patiënten met een significante aantasting van het hoornvlies, werden zeer zelden gevallen van hoornvliesverkalking gemeld, en dit tijdens het gebruik van oogdruppels die fosfaten bevatten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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.

Symptomen
De klinische verschijnselen van lokale overdosering van Bradexa oogdruppels (keratitis punctata, erytheem, verhoogde traanvochtafscheiding, oedeem en jeuk aan het ooglid, glaucoom) kunnen overeenkomst vertonen met bijwerkingen die bij sommige patiënten optreden. De symptomatologie van accidentele ingestie van Bradexa is onbekend. Tobramycine wordt oraal vrijwel niet opgenomen.

Behandeling
In geval van lokale overdosering dient de behandeling te worden gestaakt. Bradexa kan uit het oog / de ogen gespoeld worden met lauwwarm stromend water. In geval van orale overdosering kan (indien kort na inname), zoals bij andere corticosteroïden, voor dexamethason maagspoelen of emesis overwogen worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Dexamethason in combinatie met antimicrobiële middelen ATC-code: S01CA01

Werkingsmechanisme

Bradexa oogdruppels heeft een tweevoudige werking, ontstekingsverschijnselen onderdrukkend door het corticosteroïd en anti-infectieus door de aanwezigheid van het antibioticum tobramycine.

Tobramycine is een bactericide antibioticum uit de groep van de aminoglycosiden Het heeft zijn primaire werking op bacteriële cellen door remming van de samenvoeging en synthese van polypeptiden op het ribosoom.

Resistentiemechanisme
Resistentie tegen tobramycine vindt plaats via verschillende mechanismen waaronder (1) wijziging van de ribosomale subunit in de bacteriecel; (2) interventie in het transport van tobramycine in de cel en (3) enzymatische inactivatie van tobramycine door adenylylering, fosforylering en acetylering. De genetische informatie ten aanzien van de productie van enzymen verantwoordelijk voor inactivatie kan zich bevinden op het bacteriële chromosoom of op plasmiden. Kruisresistentie tussen aminoglycosiden kan voorkomen.

Breekpunten
De breekpunten en het in-vitro spectrum zoals dat hieronder gepresenteerd wordt, zijn gebaseerd op systemisch gebruik. Deze breekpunten zijn mogelijk niet toepasbaar op topicaal oculair gebruik van het geneesmiddel omdat lokaal hogere concentraties bereikt worden en de lokale fysisch-chemische omstandigheden de activiteit van het middel op de plaats van toepassing kunnen beïnvloeden.

Volgens EUCAST zijn de volgende breekpunten gedefinieerd voor tobramycine:

Enterobacteriaceae	S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l
Pseudomonas	S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l
Acinetobacter	S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l
Staphylococcus	S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l
Niet soort-gerelateerd	S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l

De informatie in onderstaande tabel geeft een indicatie over de waarschijnlijkheid dat micro-organismen gevoelig zijn voor tobramycine in Bradexa. Bacteriestammen verkregen uit externe ooginfecties zoals conjunctivitis zijn opgenomen in de tabel.

De prevalentie van verworven resistentie kan zowel geografisch als in de tijd variëren. Lokale informatie omtrent resistentie is gewenst, in het bijzonder wanneer ernstige infecties behandeld worden. Indien nodig dient advies van een deskundige te worden ingeroepen, in het bijzonder wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat gebruik van het middel bij op zijn minst sommige typen infecties twijfelachtig is.

GEWOONLIJK GEVOELIGE ORGANISMEN
Aerobe Gram-positieve micro-organismen
Bacillus megaterium
Bacillus pumilus
Corynebacterium accolens
Corynebacterium bovis
Corynebacterium macginleyi
Corynebacterium pseudodiphtheriticum
Kocuria kristinae
Staphylococcus aureus (methicilline gevoelig – MSSA)
Staphylococcus epidermidis (methicilline gevoelig – MSSE)
Staphylococcus hominis (methicilline gevoelig – MSSHom)
Staphylococcus lugunensis (methicilline gevoelig (MSSL))

Aerobe Gram-negatieve micro-organismen
Acinetobacter junii

Acinetobacter ursingii
Citrobacter koseri
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Moraxella oslonensis
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa

SOORTEN WAARVOOR VERWORVEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN ZIJN
Bacillus cereus
Bacillus thuringiensis
Kocuria rhizophila
Acinetobacter baumanii
Serratia marcescens

RESISTENTE SOORTEN
Aerobe Gram-positieve micro-organismen
Enterococci faecalis
Staphylococcus haemolyticus (methicilline gevoelig – MSSHaem)
Staphylococcus aureus (methicilline resistent – MRSA)
Staphylococcus epidermidis (methicilline resistent – MRSE)
Staphylococcus haemolyticus (methicilline resistent – MRSHaem)
Streptococcus mitis
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus sanguis

Aerobe Gram-negatieve micro-organismen
Chryseobacterium indologenes H
aemophilus influenza
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobe Bacteriën
Propionibacterium acnes

Dexamethason is een sterkwerkend corticosteroïd, dat goed doordringt in het oogweefsel. Corticosteroïden hebben een anti-inflammatoire en vasoconstrictieve werking. Zij onderdrukken de ontstekingsreactie en de symptomen van verschillende aandoeningen, zonder de eraan ten grondslag liggende aandoeningen te genezen.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Bradexa bij kinderen werden vastgesteld door een brede klinische ervaring, maar alleen beperkte informatie is beschikbaar. In een klinische studie van Bradexa suspensie voor de behandeling van bacteriële conjunctivitis werden 29 pediatrische patiënten, in de leeftijd van één tot 17 jaar, behandeld met 1 of 2 druppels van Bradexa iedere 4 of 6 uur gedurende 5 of 7 dagen. In deze studie werden geen verschillen waargenomen in het veiligheidsprofiel tussen volwassenen en pediatrische patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tobramycine

Bij gezonde personen waren plasmaconcentraties van tobramycine erg laag na toediening van lokale oculaire doseringen van Bradexa oogdruppels (suspensie) gedurende 2 dagen. Bij de meeste personen werd een concentratie lager dan de kwantificeringslimiet gevonden (≤ 0.25 microgram/ml). Na systemische toediening bij patiënten met een normale renale functie, werd een plasma halfwaardetijd van ongeveer 2 uur waargenomen. Tobramycine wordt bijna uitsluitend via glomerulaire filtratie geëlimineerd. Er vindt nauwelijks tot geen biotransformatie plaats.

Dexamethason
Na oculaire toediening wordt dexamethason in het oog geabsorbeerd, waarbij de maximale concentraties in de cornea en het kamerwater binnen 1 – 2 uur bereikt worden. Na lokale oculaire toediening van Bradexa is de systemische blootstelling aan dexamethason laag. Bij gezonde personen waren de piek plasmaconcentraties erg laag na meervoudige lokale oculaire doses van Bradexa oogdruppels (suspensie). Deze varieerden van 220 tot 888 pg/ml (gemiddeld 555 ± 217 pg/ml). De plasma halfwaardetijd van dexamethason is ongeveer 3 uur. Dexamethason wordt voornamelijk als metabolieten geëlimineerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Topicale toediening van corticosteroïden aan drachtige dieren kan abnormaliteiten veroorzaken gedurende de foetale ontwikkeling, zoals bijvoorbeeld open gehemelte en intra-uteriene groeivertraging. Gebaseerd op de beschikbare gegevens uit dieronderzoek kan bij hogere prenatale blootstelling aan tobramycine dan te verwachten na toediening in het oog de kans op toxiciteit (b.v. renale toxiciteit, ototoxiciteit) niet worden uitgesloten. Verder voegen preklinische gegevens geen relevante informatie toe aan hetgeen reeds vermeld is in de overige rubrieken van de SPC. Conventioneel niet-klinische studies op het gebied van topisch oculaire toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Effecten bij niet-klinische reproductie- en ontwikkelingsonderzoeken met tobramycine en dexamethason werden uitsluitend waargenomen na dosissen die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens bij oculaire dosering wordt blootgesteld. Echter, oculaire administratie van een bereiding met 0,1% dexamethason, resulteerde in een verhoogde incidentie van foetale anomalieën.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchloride
Dinatrium edetaat
Natriumchloride
Natriumsulfaat (anhydraat)
Tyloxapol
Hydroxyethylcellulose (kan fostfaatbuffers bevatten)
Zwavelzuur en/of natriumhydroxide (voor pH aanpassing)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Tetracyclinen dienen niet gelijktijdig met Bradexa oogdruppels (suspensie) te worden toegediend aangezien tyloxapol, een van de bestanddelen van Bradexa, onverenigbaar is met tetracyclinen.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar
Houdbaarheid na openen: 4 weken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bradexa oogdruppels zijn verpakt in een witte, ondoorzichtige druppelflacon (LDPE) met schroefdop (HDPE/LDPE) met een inhoud van 10 ml. Er wordt slechts 5 ml suspensie afgevuld.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Rockmed Pharma BV
Moorland 3F
5688 GA Oirschot

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

RVG 123316

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 September 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST