

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tobrex, 3 mg/g silmasalv.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 g salvi sisaldab 3 mg tobramütsiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Silmasalv.

Tobrex on homogeenne salv valgest kollakasvalge värvuseni.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tobramütsiinile tundlike bakterite poolt põhjustatud silma ja silmamanuste välise infektsioonide ravi täiskasvanutel ning 1-aastastel ja vanematel lastel.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ainult silma manustamiseks.

Annustamine

Üle 12-aastased noorukid ja täiskasvanud, sh eakad

Kerge või keskmise raskusega infektsiooni korral tuleb ühe või mõlema (haigusest haaratud) silma konjunktivaalkotti manustada väike kogus (ligikaudu 1,5 cm pikkune riba) salvi 2 või 3 korda ööpäevas.

Raske infektsiooni korral tuleb ühe või mõlema silma konjunktivaalkotti manustada väike kogus (ligikaudu 1,5 cm pikkune riba) salvi iga 3 kuni 4 tunni järel esimese kahe ööpäeva jooksul ning seejärel 2 kuni 3 korda ööpäevas kuni infektsiooni taandumiseni.

Sarnaselt teiste antibiootikumidega tuleb jälgida bakteri tundlikkust ravimile.

Ravikuuri pikkuseks on tavaliselt 7...10 päeva.

Enne magamaminekut võib kasutada silmasalvi ja päevasel ajal Tobrex'i silmatilkasid (lahus).

Pärast ravimi manustamist on soovitatav sulgeda silm ja lühiajaliselt suruda kinni pisarakanal. See vähendab silma manustatavate ravimite süsteemset imendumist ja süsteemsete kõrvaltoimete tekkimise võimalust.

Teiste paiksete silmaravimite samaaegsel kasutamisel peab kahe ravimi manustamise vahe olema 5 minutit. Salv manustatakse alati järjekorras viimasena.

Lapsed

Tobrex silmasalvi võib kasutada 1-aastastel ja vanematel lastel täiskasvanutega samades annustes. Hetkel olemasolevad andmed on esitatud lõigus 5.1. Ravimi ohutus ja efektiivsus alla 1-aastastel lastel ei ole tõestatud, andmed puuduvad.

Maksa- ja neerukahjustus

Tobrex'i toimet nendel patsiendigruppidel uuritud ei ole. Sellele vaatamata pole annuse korrigeerimine vajalik, kuna tobramütsiini paiksel manustamisel on süsteemne imendumine vähene.

Manustamisviis

Et vältida tuubi otsa ja salvi saastumist, tuleb jälgida, et tuubi otsaga ei puudutata silmalauge, sellega piirnevaid alasid või teisi pindu.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ainult silma manustamiseks.

Mõningatel patsientidel võib esineda ülitundlikkust paiksel manustatavate aminoglükosiidide suhtes. Kui ravimi kasutamise ajal tekib ülitundlikkusreaktsioon, tuleb ravi lõpetada.

Võib esineda ristuvat ülitundlikkust teiste aminoglükosiidide suhtes, ja võimalus, et patsiendid, kes on ülitundlikud paikse tobramütsiini suhtes, võivad olla tundlikud ka teiste paiksete ja/või süsteemsete aminoglükosiidide suhtes.

Süsteemset tobramütsiiniravi saanud patsientidel on esinenud raskeid kõrvaltoimeid, kaasa arvatud neurotoksilisus, ototoksilisus ja nefrotoksilisus. Samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik.

Sarnaselt teiste antibakteriaalsete preparaatidega võib ka Tobrex'i pikaajaline kasutamine põhjustada ravimile mittetundlike organismide, sh seente, vohamist. Superinfektsioonide tekkel tuleb kohaldada vastav ravi.

Silmasalvid võivad aeglustada sarvkesta kahjustuste paranemist.

Patsientidele tuleb soovitada loobumist kontaktläätsede kandmisest silmainfektsiooni ajal.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud. Ravimi paiksel silma manustamisel ei ole kliiniliselt olulisi koostoimeid kirjeldatud.

Koostoimetest on teatatud tobramütsiini süsteemse manustamise järgselt. Tobramütsiini süsteemne imendumine on paiksel silma manustamisel nii madal, et igasugune koostoimete oht on minimaalne.

Kui korraga kasutatakse rohkem kui ühte silmaravimit, tuleb ravimid manustada vähemalt 5-minutiliste vahedega. Silmasalvid manustatakse viimasena.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Tobrex silmasalvi mõju inimese fertiilsusele ravimi paiksel silma manustamisel ei ole uuritud. Andmeid tobramütsiini sisaldava paikse silmaravimi kasutamise kohta rasedatel ei ole või on piiratud koguses. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Raseduse ajal ei soovitata tobramütsiini kasutada.

Imetamine

Ei ole teada, kas tobramütsiini eritub rinnapiima pärast ravimi paikset silma manustamist. Tobramütsiini eritub inimese rinnapiima pärast süsteemset manustamist. Ohtu imikule ei saa välistada. Tuleb langetada otsus, kas lõpetada imetamine või lõpetada/hoiduda tobramütsiini ravi(st), võttes arvesse imetamise kasutegurit lapsele ning ravi kasutegurit naisele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tobrex'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Ajutine udune nägemine või muud nägemishäired võivad mõjutada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet. Kui manustamise järgselt tekib nägemise ähmastumine, tuleb enne autojuhtimist või masinatega töötamist oodata, kuni nägemine selgineb.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid silma hüperemia ja ebamugavustunne silmas, mis esinesid vastavalt ligikaudu 1,4% ja 1,2% patsientidest.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Kliinilistes uuringutes Tobrex silmasalviga teatati järgmistest kõrvaltoimetest, mis on liigitatud vastavalt järgnevale konventsioonile: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $<1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $<1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $<1/1000$) ja väga harv ($<1/10\,000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kõrvaltoimed ilmnesid tobramütsiini silmatilkade ja/või silmasalvi kasutamise järgselt:

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Immuunsüsteemi häired	<i>Aeg-ajalt</i> : ülitundlikkus
Närvisüsteemi häired	<i>Aeg-ajalt</i> : peavalu
Silma kahjustused	<i>Sage</i> : ebamugavustunne silmas, silma hüperemia <i>Aeg-ajalt</i> : keratiit, sarvkesta abrasioon, nägemiskahjustus, ähmane nägemine, silmalau erüteem, konjunktivi turse, silmalau turse, valu silmas, kuivsilmsus, eritis silmast, kihelus silmas, suurenenud pisaravool
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<i>Aeg-ajalt</i> : urtikaaria, dermatiit, madaroos, leukoderma, kihelus, kuiv nahk

Lisaks on turuletulekujärgse järelevalve ajal tuvastatud järgmised kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Silma kahjustused	silma allergia, silma ärritus, silmalau kihelus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	lööve

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tobramütsiiniga süsteemset ravi saanud patsientidel on esinenud tõsiseid kõrvaltoimeid, sh neurotoksilisus, ototoksilisus ja nefrotoksilisus (vt lõik 4.4).

Mõnel patsiendil võib esineda ülitundlikkus paikselt manustatavate aminoglükosiidide suhtes (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Preparaadi omadustest tulenevalt ei ole lokaalse üleannustamise korral oodata mingeid toksilisi mõjusid, sama kehtib ka pudeli või tuubi sisu juhusliku allaneelamise kohta.

Tobrex'i üleannustamise kliinilised sümptomid (punktkeratiit, erüteem, suurenenud pisaravool, turse ja lausügelus) võivad sarnaneda mõningatel patsientidel täheldatavate kõrvaltoimetega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: silmaravimid; infektsioonivastased ained; antibiootikumid, ATC-kood: S01AA12

Toimemehhanism

Preparaat sisaldab tobramütsiini, antibiootikumi, millel on kiire bakteritsiidne toime ja kuulub aminoglükosiidide gruppi. Toimib primaarselt bakterirakkudele pärssides polüpeptiidide moodustumist ning ribosoomide sünteesi.

Resistentsuse mehhanism

Tobramütsiini resistentsus kujuneb mitmete erinevate mehhanismide teel, sh 1) ribosoomi allüksuse muutustel bakterirakus; 2) tobramütsiini rakku transportimise häirel ja 3) tobramütsiini inaktiveerimisel rea adenüleerivate, fosforüleerivate ja atsetüleerivate ensüümide poolt. Geneetilist informatsiooni inaktiveerivate ensüümide tootmiseks võivad kanda bakteri kromosoomid või plasmiidid. Võib esineda ristresistentsust teiste aminoglükosiidide suhtes.

Piirkontsentratsioonid

Piirkontsentratsioonid ning *in vitro* spekter (allpool) põhinevad süsteemsel kasutamisel saadud andmetel. Need piirkontsentratsioonid ei pruugi olla rakendatavad paikse okulaarse manustamise korral, sest lokaalselt on kontsentratsioonid kõrgemad ja paiksed füüsilised/keemilised olud võivad mõjutada toote aktiivsust. Vastavuses EUCASTiga on määratletud järgnevad tobramütsiini piirkontsentratsioonid.

- *Enterobacteriaceae* $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Pseudomonas spp.* $S \leq 4 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Acinetobacter spp.* $S \leq 4 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Staphylococcus spp.* $S \leq 1 \text{ mg/l}$, $R > 1 \text{ mg/l}$
- Ei ole liigist tulenev $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$

Allpool ära toodud informatsioon annab ligilähedase juhise tõenäosuste kohta, kas mikroorganismid on tundlikud Tobrex'i silmasalvile. Siin on ära toodud bakterite liigid, mis on kogutud silma pinnalt infektsioonide (konjunktiviit) korral.

Omandatud resistentsuse levik võib teatud liikide puhul geograafiliselt ja ajaliselt varieeruda, mistõttu on vajalik informatsioon resistentsuse kohta, eriti raskekujuliste infektsioonide ravimisel. Vajaduse korral tuleks pöörduda asjatundja poole, kui lokaalse resistentsuse levik on selline, et tobramütsiini efektiivsus vähemalt mõningate infektsiooni tüüpide puhul on küsitav.

TAVALISELT TUNDLIKUD LIIGID

Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid

Bacillus megaterium

Bacillus pumilus

Corynebacterium accolens

Corynebacterium bovis

Corynebacterium macginleyi

Corynebacterium pseudodiphtheriticum

Kocuria kristinae

Staphylococcus aureus (metitsilliin-tundlikud – MSSA)

Staphylococcus haemolyticus (metitsilliin-tundlikud – MSSH)

Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid

Acinetobacter junii

Acinetobacter ursingii

Citrobacter koseri

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Moraxella catarrhalis

Moraxella osloensis

Morganella morganii

Neisseria perflava

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia liquifaciens

LIIGID, MILLE PUHUL VÕIB OLLA PROBLEEME OMANDATUD

RESISTENTSUSEGA

Acinetobacter baumannii

Bacillus cereus

Bacillus thuringiensis

Kocuria rhizophila

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus haemolyticus (metitsilliin-resistentsed – MRSH)

Staphylococcus, muud koagulaasnegatiivsed spp.

Staphylococcus aureus (metitsilliin-resistentsed – MRSA)

Serratia marcescens

LOOMUPÄRASELT RESISTENTSED ORGANISMID

Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid

Enterococcus faecalis

Streptococcus mitis

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Streptococcus sanguis

Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid

Chryseobacterium indologenes

Haemophilus influenzae

Stenotrophomonas maltophilia

Anaeroobsed bakterid

Propionibacterium acnes

Lapsed

10 kliinilises uuringus, kus osales üle 600 pediaatrilise patsiendi, kasutati bakteriaalse konjunktiviidi, blefariidi või befarokonjunktiviidi raviks tobramütsiini silmatilku või silmasalvi. Patsientide vanus jäi vahemikku 1 kuni 18 aastat. Üldiselt oli laste ohutusprofiil võrreldav täiskasvanud patsientide ohutusprofiiliga. Alla 1-aastaste laste puhul ei saa annustamissoovitusi anda, sest puuduvad vastavad andmed.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tobramütsiin penetreerub halvasti läbi sarvkesta ja konjunktiviini ning pärast tobramütsiini paikset manustamist imenduvad silma minimaalsed kogused.

Tobramütsiini suur kontsentratsioon Tobrex'i silmasalvis viib infektsiooni kohale (silma pinnale) tobramütsiini üldiselt palju suuremas kontsentratsioonis kui enamike resistentsete isolaatide MIC-id (MIC-id > 64 µg/ml; tobramütsiini kontsentratsioon inimese silmas, pärast ühte Tobrex'i silmasalvi annust on 848 ± 674 µg/ml, 1 minut pärast manustamist).

Tobramütsiini kontsentratsioon terve inimese pisarates jääb üle MIC₉₀ (16 µg/ml nagu okulaarsete isolaatide puhul kirjeldatud) vähemalt 44 minutiks pärast Tobrex'i silmasalviga ravimist.

Tobramütsiin eritub kiirelt ja täielikult uriiniga glomerulaarfiltratsiooni teel ning väljub organismist peamiselt muutumatul kujul. Plasma poolväärtusaeg on ligikaudu 2 tundi, kliirens 0,04 l/h/kg ja jaotusmaht 0,26 l/kg. Plasmavalkudega seonduv tobramütsiini osa jääb alla 10%. Tobramütsiini biosaadavus suukaudsel manustamisel on madal (<1%).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tobramütsiin imendub väga halvasti seedetrakti. On ilmnunud, et suured, parenteraalselt manustatavad tobramütsiini annused põhjustavad nefrotoksilisust rottidel ja koertel ning ototoksilisust kassidel.

Prekliinilised uuringud on näidanud, et kui rottidele manustati tugeva organogeneesi perioodidel intraperitoneaalselt (IP) 30 ja 60 mg/kg tobramütsiini, põhjustas see glomerulaarse tiheduse kasvu ja kortikaalse ala kadu rottide loodete ja vastsündinud rottide neerudes. Sarnaselt peetakse aminoglükosiide ototoksilisteks ka teistel laboriloomadel. Kestev süsteemne subkutaanne tobramütsiini manustamine kassidele kogustes 20, 40 ja 80 mg/kg/päevas 30 nädala vältel andis tulemuseks annusest sõltuva kõrva karvarakkude ning toetavate sensoorsete struktuuride degenereerumise. Sellegipoolest arvatakse nüüd, et inimkõrv on anatoomiliselt rohkem kaitstud ning seega loomade kõrvadest vähem tundlik aminoglükosiidist tulenevate kahjustuste suhtes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Klorobutanol, veevaba
Vedel parafiin (mineraalõli)
Valge vaseliin

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

4 nädalat pärast esmast avamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Mitte hoida külmkapis.
Hoida pakend tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Epoksüfenoolist äärisega alumiiniumtuub polüetüleenotsiku ja polüetüleenist korgiga.

3,5 g.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

S.A. Alcon-Couvreur N.V.
Rijksweg 14
2870 Puurs
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER

353301

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

30.06.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2015