

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TOBRADEX 3 mg/g / 1 mg/g silmasalv

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 g salvi sisaldab 3 mg tobramütsiini ja 1 mg deksametasooni.

INN. *Tobramycinum, dexamethasonum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Silmasalv.

TOBRADEX on valge kuni kollakasvalge homogeenne salv.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Katarakti operatsiooniga seotud põletiku ennetamine ja ravi ning infektsioonide profülaktika täiskasvanutel ja 2-aastastel ning vanematel lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Silma manustamiseks.

Annustamine

Noorukid ja täiskasvanud, sh eakad

Väike kogus (ligikaudu 1,5 cm pikkune riba) salvi tuleb ühe või mõlema (haigusest haaratud) silma konjunktivaalkotti manustada 3 või 4 korda ööpäevas. Vastavalt kliiniliste sümptomite kadumisele võib manustamise sagedust järk-järgult vähendada. Ravi ei tohi lõpetada enne täielikku paranemist.

Enne magamaminekut võib kasutada silmasalvi ja päeval ajal TOBRADEX silmatilku, suspensiooni.

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

Soovitav on korrapäraselt kontrollida silmasisest rõhku.

Teiste paiksete silmaravimite samaaegsel kasutamisel peab kahe ravimi manustamise vahe olema 10 kuni 15 minutit. Salv manustatakse alati järjekorras viimasena.

Lapsed

TOBRADEX suspensiooni ja salvi võib kasutada 2-aastastel ja vanematel lastel samades annustes nagu täiskasvanutel. Hetkel olemasolevad andmed on esitatud lõigus 5.1. Ravimi ohutus ja efektiivsus alla 2-aastastel lastel ei ole tõestatud, andmed puuduvad.

Maksa- ja neerukahjustus

TOBRADEX'i toimet nendel patsiendigruppidel ei ole uuritud. Sellele vaatamata pole annuse korrigeerimine vajalik, sest tobramütsiini paikselt 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 toimeainete või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Herpes simplex keratiit

Vaccinia, *Varicella* poolt põhjustatud ja teised sarvkesta ja konjunktivi viirusinfektsioonid.

Silma mükobakteriaalne infektsioon, mille võivad teiste hulgas põhjustanud olla *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium avium*.

Silmastruktuuride seenhaigused.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ainult silmas kasutamiseks. Mitte süstimiseks või neelamiseks.

Oftalmoloogiliste steroidide pikaajalise kasutamise tagajärjel võib tekkida silmasisese rõhu tõus/glaukoom koos nägemisnärvi kahjustuse, nägemisteravuse ja vaatevälja defektiga ning tagumine subkapsulaarne katarakt. Vastuvõtlikel patsientidel võib silmasisene rõhk tõusta ka tavalise annustamise korral. Patsientidel, kes saavad pika-ajalist ravi oftalmoloogiliste kortikosteroididega, tuleb rutiinselt ja sageli kontrollida silmasisest rõhku. See on eriti tähtis deksametasooni sisaldavaid preparaate saavate laste puhul, sest alla 6-aastastel lastel on suurem risk steroidide poolt põhjustatud silma hüpertensiooni tekkeks, mis võib ilmneda kiiremini kui täiskasvanute reaktsioon steroidide kasutamisele. Ravimi manustamise sagedus ja ravi kestus peavad olema hoolikalt kaalutletud ning alates ravi alustamisest tuleb jälgida silmasisest rõhku, olles teadlik, et lastel ilmneb risk steroidide poolt põhjustatud silmasisese rõhu tõusuks kiiremini ja intensiivsemalt.

Mõnedel patsientidel võib esineda tundlikkust paikselt manustatavate aminoglükosiidide suhtes. Kui selle ravimi kasutamise ajal tekib ülitundlikkus, tuleb ravi lõpetada.

Esineda võib ristuv ülitundlikkus muude aminoglükosiididega, eriti kanamütsiini, gentamütsiini ja neomütsiiniga, seetõttu tuleb meeles pidada, et patsientidel, kellel on tekkinud ülitundlikkus tobramütsiini paikse ravimvormi suhtes, võib esineda ülitundlikkus ka teiste lokaalselt ja/või süsteemselt manustatavate aminoglükosiidide suhtes.

Süsteemsete aminoglükosiididega ravitud patsientidel on esinenud tõsiseid kõrvaltoimeid, sh neurotoksilisus, ototoksilisus ja nefrotoksilisus. Samaaegsel kasutamisel on soovitatav ettevaatus.

Kui TOBRADEX'i manustatakse samaaegselt süsteemsete aminoglükosiididega, tuleb jälgida ravimi seerumikontsentratsiooni.

Kortikosteroidid võivad vähendada resistentsust ning olla abiks bakteriaalsete, viiruslike või seeninfektsioonide kontrolli alla saamisel. Paikselt manustatavad kortikosteroidid võivad maskeerida infektsiooni kliinilist pilti, takistades antibiootikumi ebaefektiivsuse äratundmist või alla suruda ülitundlikkust tootes olevate ainete suhtes. Seeninfektsiooni tuleb kahtlustada patsientidel, kellel on püsiv sarvkesta haavandumine ning kes on saanud või saavad ravi paiksete kortikosteroididega. Seeninfektsiooni tekkimisel tuleb kortikosteroid-ravi katkestada ning kasutada muud sobivat ravimit.

Antibiootikumide, sh tobramütsiini pika-ajaline kasutamine võib põhjustada mittetundlike mikroorganismide, k.a seente vohamist. Superinfektsiooni esinemisel tuleb rakendada sobivat ravi.

Sarvkesta või skleera õhenemist põhjustavate haiguste korral võib steroidide lokaalne kasutamine esile kutsuda perforatsioone.

Paikselt silma manustatavad kortikosteroidid, sh ka silmasalvid, võivad aeglustada sarvkesta haavandi paranemist.

Kontaktläätsi pole silmapõletiku või -nakkuse ravi ajal soovitatav kanda. Seetõttu peab soovitama patsientidele kontaktläätsi mitte kanda ravi ajal.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimi paikselt silma manustamisel ei ole esinenud kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Aminoglükosiidi (tobramütsiini) ja muude süsteemselt, suukaudselt või paikselt manustatavate neuro-, oto- või nefrotoksiliste ainete samaaegsel ja/või järjestikusel kasutamisel võib nende toksilisus muutuda aditiivseks ning seetõttu tuleb selliseid kombinatsioone võimalusel alati vältida.

4.6 Rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Paikselt silma manustatava TOBRADEX'i mõju inimese fertiilsusele ei ole uuritud.

Rasedus

Paikselt silma manustatava tobramütsiini ja deksametasooni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud. Loomkatsetes on tõestatud reproduktiivtoksiline toime kortikosteroidide ja tobramütsiini süsteemsel manustamisel (vt lõik 5.3).

TOBRADEX'i pole raseduse ajal soovitatav kasutada.

Imetamine

Ei ole teada, kas paikselt silma manustatav tobramütsiin ja deksametasoon erituvad inimese rinnapiima. Küll aga erituvad kortikosteroidid ja tobramütsiin inimese rinnapiima pärast süsteemset manustamist. Riski rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada. Süsteemselt manustatud kortikosteroidid imenduvad inimese rinnapiima hulkades, mis võivad mõjutada rinnaga toidetavat last. Siiski jõuab paikselt manustatud ravimit organismi vähe. Tuleb otsustada, kas rinnaga toitmine lõpetada või katkestada ravi TOBRADEX'iga, arvestades rinnaga toitmise kasu lapsele ning ravist saadavat kasu naisele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

TOBRADEX'il pole toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele või on see toime väga vähene. Nagu teistegi silmasalvidega, võib patsiendil esineda ajutist nägemisteravuse langust või teisi nägemishäireid, mis võivad mõjutada võimet juhtida liiklusvahendit või töötada masinatega. Kuni nägemisteravuse taastumiseni ei tohi juhtida liiklusvahendit ega masinatega töötada.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevalt on loetletud kõrvaltoimed, millest teatati TOBRADEX'i kliinilistes uuringutes.

Kõrvaltoimed on liigitatud vastavalt esinemissagedusele: 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 $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: silmasisese rõhu tõus, valu silmas, punktkeratiit, silmalau turse, sügelus silmas, ebamugavustunne silmas, silma ärritus, silma vesitsemine, silmalau punetus ja erüteem.

Harv: keratiit, silma allergia, hägune nägemine, kuivsilmsus, silma hüperemia

Seedetrakti häired

Harv: düsgeusia

Turuletulekujärgsed teated

Kõrvaltoimed silmas, mis on ilmnenud turuletulekujärgsel perioodil ja millest ei ole teatatud TOBRADEX'iga teostatud eelnevates kliinilistes uuringutes: ülitundlikkus, pearinglus, peavalu, müdriaas, suurenenud pisaravool, iiveldus ja ebamugavustunne kõhus, lööve, näo turse ja naha kihelus.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kui paiksest manustatavat tobramütsiini manustatakse samaaegselt süsteemselt manustatavate aminoglükosiididega, tuleb hoolikalt jälgida ravimite seerumikontsentratsioone (vt lõik 4.4).

Steroidkomponendi tõttu on sarvkesta või skleera õhenemist põhjustavate haiguste korral perforatsioonirisk kõrgem, eriti pärast pikemat ravi (vt lõik 4.4).

Paiksest silma manustatav steroid võib põhjustada silmasisese rõhu tõusu ning kahjustada nägemisnärv, põhjustada nägemisteravuse vähenemist ning vaatevälja defekte, tagumise subkapsulaarse katarakti teket (vt lõik 4.4).

Pärast steroidide ja antibiootikumide kooskasutamist on täheldatud sekundaarse infektsiooni teket. Steroidide pikaajalise kasutamise korral tekivad sageli sarvkesta seeninfektsioonid. Seeninfektsiooni võimalikkust tuleb kaaluda alati, kui tegemist on sarvkesta püsiva haavandumisega pärast steroidravi. Samuti esineb sekundaarset silmainfektsiooni pärast peremeesorganismi reaktsioonide allasurumist.

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

Selle preparaadi omaduste tõttu ei ole oodata mingeid toksilisi toimeid ravimi okulaarsel üleannustamisel ega ühe pudeli/tuubi sisu kogemata allaneelamisel. Üleannustamise juhtudest pole teatatud.

TOBRADEX'i lokaalse üleannuse võib silma(de)st sooja veega välja pesta.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: põletiku- ja infektsioonivastaste ainete kombinatsioonid; kortikosteroidide ja infektsioonivastaste ainete kombinatsioonid.

ATC kood: S01CA01

TOBRADEX'il on kahesuunaline toime: põletikuliste sümptomite supimeerimine tugeva kortikosteroidkomponendi deksametasooni kaudu ning infektsioonivastane toime antibiootikumi tobramütsiini tõttu.

Toimemehhanism

Tobramütsiin on kiire toimega bakteritsiidne aminoglükosiid. Selle toimeks on polüpeptiidide kokkupaneku inhibeerimine ja ribosoomide sünteesi pärssimine bakterirakus.

Resistentsuse mehhanism

Resistentsus tobramütsiini vastu tekib mitme erineva mehhanismi kaudu: 1) ribosomaalse alamühiku muutused bakterirakus; 2) tobramütsiini transpordi takistamine bakterirakku ja 3) tobramütsiini inaktivatsioon adenüleerivate, fosforüleerivate ja atsetüleerivate ensüümikaskadide abil.

Inaktiveerivate ensüümide tootmise geneetiline info võib edasi kanduda bakterite kromosoomidesse või plasmiididesse. Esineda võib ristresistentsust teiste aminoglükosiididega.

Piirkontsentratsioonid

Paikselt manustataval tobramütsiinil pole ametlikke piirkontsentratsioone.

Tundlikkus

Allpool toodud teave annab vaid umbkaudsed juhised selle kohta, kas mikroorganismid võivad olla TOBRADEX'is oleva tobramütsiini suhtes tundlikud. Järgnevalt on loetletud bakteriliigid, mida on leitud silma välispinna infektsioonide, nt konjunktiviidi puhul.

Omandatud resistentsuse levimus võib teatavate bakteriliikide puhul geograafiliselt ja ajaliselt varieeruda ning soovitatav on resistentsuse kohta hankida kohalikku teavet, eriti juhul, kui ravitakse raskeid infektsioone. Kui kohalik resistentsuse levimus on selline, kus tobramütsiini kasutamine kasvõi mõne infektsiooni tüübi puhul on küsitav, tuleb vajadusel küsida nõu ekspertidelt.

TAVALISELT VASTUVÕTLIKUD LIIGID

Aeroobsed gram-positiivsed mikroorganismid

Bacillus cereus

Bacillus megaterium

Bacillus pumilus

Bacillus thuringiensis

Corynebacterium accolens

Corynebacterium bovis

Corynebacterium macginleyi

Corynebacterium pseudodiphtheriticum

Kocuria kristinae

Kocuria rhizophila

Staphylococcus aureus (metitsilliinitundlik – MSSA)

Staphylococcus epidermidis (metitsilliinitundlik – MSSE)

Staphylococcus haemolyticus (metitsilliinitundlik – MSSH)

Staphylococcus, muud koagulaasnegatiivsed spp. (metitsilliinitundlik – CONS)

Aeroobsed gram-negatiivsed mikroorganismid

Acinetobacter baumannii

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 OMANDATUD RESISTENTSUS OLLA PROBLEEM

Staphylococcus aureus (metitsilliinile resistentne – MRSA)
Staphylococcus epidermidis (metitsilliinile resistentne – MRSE)
Staphylococcus haemolyticus (metitsilliinile resistentne – MRSH)
Staphylococcus, muud koagulaasnegatiivsed spp. (metitsilliinile resistentne – CONS)
Serratia marcescens

LOOMUPÄRASELT RESISTENTSED ORGANISMID

Aeroobsed gram-positiivsed mikroorganismid

Enterococci faecalis
Streptococcus mitis
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus sanguis

Aeroobsed gram-negatiivsed mikroorganismid

Chryseobacterium indologenes
Haemophilus influenzae
Stenotrophomonas maltophilia

Anaeroobsed bakterid

Propionibacterium acnes

Deksametasoon on keskmise tugevusega kortikosteroid, mis tungib hästi silma kudedesse. Kortikosteroididel on põletikuvastane ning vasokonstriktorne toime. Need suruvad alla põletikulist vastust ning sümptomeid mitmete haiguste puhul, ilma neid haigusi etioloogiliselt ravimata.

Lapsed

TOBRADEX silmatilkade ja silmasalvi ohutus ja efektiivsus lastel on leidnud tõestust laiaulatusliku kliinilise kogemuse põhjal, kuid andmed on siiski piiratud. Bakteriaalse konjunktiviidi raviks kasutatava TOBRADEX suspensiooni kliinilises uuringus said 29 pediaatrilist patsienti vanuses 1...17 aastat raviks 1 või 2 tilka TOBRADEX'i iga 4 või 6 tunni järel 5 või 7 päeva jooksul. Selles uuringus ei täheldatud mingeid erinevusi täiskasvanute ja laste ohutusprofiilide vahel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Deksametasoon

TOBRADEX silmasalviga ei ole kliinilisi farmakokineetika uuringuid läbi viidud. TOBRADEX silmatilkadega ja suspensiooniga läbi viidud uuringud on näidanud, et pärast ravimi lokaalset silma manustamist satub vähesel määral deksametasooni süsteemsesse ringlusse. Pärast ühe tilga TOBRADEX'i manustamist mõlemasse silma neli korda ööpäevas kahel järjestikusel päeval oli ravimi sisaldus plasmas vahemikus 220...888 pg/ml (keskmiselt 555 ± 217 pg/ml).

Deksametasoon elimineerub metaboliitidena. Ligikaudu 60% annusest on uriinis tuvastatav 6- β -hüdroksüdeksametasoonina. Esialgset deksametasooni uriinis ei leidu. Plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on suhteliselt lühike, 3...4 tundi. Deksametasoon seondub ligikaudu 77...84% ulatuses seerumi albumiiniga. Kliirens on vahemikus 0,111...0,225 l/h/kg ja jaotusruumala on 0,576...1,15 l/kg. Deksametasooni suukaudne biosaadavus on ligikaudu 70%.

Tobramütsiin

TOBRADEX silmasalviga ei ole kliinilisi farmakokineetika uuringuid läbi viidud. Uuringud TOBRADEX silmatilkadega, suspensiooniga on näidanud, et ravimi paiksel manustamisel on tobramütsiini süsteemne imendumine vähene. Pärast ühe tilga TOBRADEX'i manustamist mõlemasse silma 4 korda ööpäevas kahel järjestikusel päeval ei olnud 9 patsiendil 12-st tobramütsiini sisaldus

plasmas mõõdetav. Kõige kõrgem määratud kontsentratsioon oli 0,25 µg/ml, mis on kaheksa korda madalam kui kontsentratsioon 2 µg/ml, mis jääb alla nefrotoksilise ohu läve.

Tobramütsiin eritub kiiresti ja ulatuslikult uriiniga glomerulaarfiltratsiooni teel, peamiselt esialgse ravimina. Plasma poolväärtusaeg on ligikaudu kaks tundi, kusjuures kliirens on 0,04 l/h/kg ja jaotusruumala 0,26 l/kg. Tobramütsiini seonduvus plasmavalkudega on väike, alla 10%. Tobramütsiini suukaudne biosaadavus on madal (<1%).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ohutusandmed

Mõlema toimeaine süsteemse toksilisuse profiil on hästi tõestatud. Süsteemset eksponeeritust tobramütsiinile toksilistes annustes, mis ületavad tunduvalt silmas lokaalselt kasutatavad annused, võib seostada nefro- ja ototoksilisusega. Deksametasooni süsteemne ringlus võib põhjustada kõrvaltoimeid, mis meenutavad glükokortikosteroidide balansihäireid. Kүүлikutega läbiviidud TOBRADEX silmasuspensiooni korduvannuste toksilisuse uuringud näitasid süsteemseid kortikosteroidseid toimeid, kuid kasutatud annused ületasid sedavõrd inimesel süsteemselt ringleva aine hulga, et need tulemused on kliiniliselt vähetähtsad. Kui TOBRADEX'i kasutatakse soovitud vastavalt, on selliste kõrvaltoimete esinemine ebatõenäoline.

Mutageensus

In vitro ja *in vivo* läbiviidud uuringutes mõlema toimeainega mutageense toime kohta tõendeid ei leitud.

Teratogeensus

Tobramütsiin läbib platsentaarbarjääri ning imendub loote vereringesse ja amnionivedelikku. Loomuuringutes, milles emasloomadele manustati süsteemselt loote organogeneesi ajal tobramütsiini suuri annuseid, on loodetel täheldatud nefro- ja ototoksilisuse teket. Teistes uuringutes, milles manustati parenteraalselt rottidele ja kүүлikutele tobramütsiini annustes kuni 100 mg/kg/ööpäevas (>400-kordne maksimaalne kliiniline annus), ei ilmnenud mingeid tõendeid viljakuse ega loote kahjustuste kohta.

Loomuuringutes on tuvastatud kortikosteroidide teratogeensus. Tiinetele kүүлikutele 0,1%-lise deksametasooni preparaadi silma manustamisel oli tulemuseks looteanomaaliade sagedasemine ja üsasisese kasvu peetus. Kroonilist deksametasoonravi saavatel rottidel on täheldatud loote kasvupeetust ja loote suremuse tõusu.

TOBRADEX'i kartsinogeense potentsiaali hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Klorobutanool, veevaba
Vedel parafiin (mineraalõli)
Valge vaseliin

6.2 Sobimatus

Puuduvad spetsiifilised sobivusuuringud.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Visata ära 4 nädalat pärast esmast avamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Mitte hoida külmkapis.

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Epoksüfenoolalumiiniumist tuub koos polüetüleenist otsiku ja polüetüleenkorgiga.

Karp, mis sisaldab ühte 3,5 g tuubi.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele

7. MÜÜGILOA HOIDJA

s.a. ALCON-COUVREUR n.v.
Rijksweg 14
B-2870 Puurs
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER

466805

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

04.02.2005/28.01.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2015