

**LIITE I**

**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tobrex Depot 3 mg/ml silmätipat, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 3 mg tobramysiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos

Liuos on kirkas ja väritön.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Tobramysiinille herkkien/oletetusti herkkien bakteerien aiheuttamien ulkoisten silmän ja sen apuelinten tulehdussairauksien hoitoon aikuisille ja yli 1-vuotiaille lapsille.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

*Aikuiset, mukaan lukien iäkkäät*

Yksi tippa Tobrex Depot -silmatippoja sidekalvopussiin kaksi kertaa päivässä (aamulla ja illalla) 7±1 vuorokauden ajan. Vaikeammissa infektioissa: ensimmäisenä päivänä neljä annosta hereilläoloaikana. Tämän jälkeen yksi tippa kumpaankin silmään kaksi kertaa päivässä hereilläoloaikana 7±1 vuorokauden kokonaihoitoajan loppuun asti.

#### *Pediatriiset potilaat*

Tobrex Depot -silmatippoja voidaan antaa lapsipotilaille (1 vuotta täyttäneille ja sitä vanhemmille) samoina annoksina kuin aikuisille. Saatavissa olevat tiedot kuvataan kohdassa 5.1. Turvallisuutta ja tehoa alle 1 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu eikä tietoja ole saatavilla.

#### *Maksan ja munuaisten vajaatoiminta*

Systeeminen altistuminen on hyvin vähäistä, kun tobramysiini annetaan silmään. Aminoglykosidiantibioottien samanaikaisen systeemisen käytön aikana kokonaispitoisuutta seerumissa on seurattava ja varmistettava, että se pysyy asianmukaisella hoitotasolla.

#### Antotapa

Vain silmän pinnalle.

Irrota korkin ympärillä oleva kaulus, ennen kuin kierrät pullon korkin auki ensi kertaa.

Silmäluomen kevyttä sulkemista ja nasolakrimaalista okklusiota 2 minuutin ajan antamisen jälkeen suositellaan.

Tippapullon kärjen ja nesteen kontaminoitumisen estämiseksi on lääkettä annosteltaessa varottava koskettamasta silmäluomia, silmäluomia ympäröiviä alueita ja muita pintoja lääkepullon tippakärjellä. Pullo on suljettava tiiviisti käytön jälkeen.

Jos käytetään useita paikallisesti silmään annosteltavia lääkevalmisteita, on valmisteiden annon välillä oltava vähintään 5 minuutin aikaväli. Silmävoiteet annostellaan viimeiseksi.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys tobramysiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Joillakin potilailla voi esiintyä yliherkkyttä paikallisesti käytettäville aminoglykosideille. Hoito on keskeytettävä, jos potilaalla esiintyy yliherkkyttä.

Ristiyliherkkyttä muille aminoglykosideille voi ilmetä, ja on huomioitava, että potilaat, jotka herkistyvät paikallisesti silmään annettavalle tobramysiinille, saattavat olla herkkiä myös muille paikallisille ja/tai systeemisille aminoglykosideille.

Systeemistä aminoglykosidihoitoa saaneilla potilailla on ilmennyt vakavia haittavaikutuksia, mukaan lukien neurotoksisuutta, ototoksisuutta ja nefrotoksisuutta. Tobrex Depot –silmätippojen ja systeemisten aminoglykosidien samanaikaisen käytön yhteydessä on syytä noudattaa varovaisuutta.

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Tobrex Depot –silmätippoja potilaille, joilla on, tai epäillään olevan neuromuskulaarisia sairauksia, kuten myasthenia gravis tai Parkinsonin tauti. Aminoglykosidit voivat pahentaa lihasheikkoutta mahdollisten neuromuskulaariseen toimintaan kohdistuvien vaikutustensa vuoksi.

Antibioottien pitkäaikainen käyttö voi johtaa vastustuskykyisten mikrobien, myös sienten, lisääntymiseen. Jos potilaalle kehittyy superinfektio, on aloitettava asianmukainen hoito.

#### Piilolinssit

Tobrex Depot sisältää säilöntäainetta (bentsododesiniumbromidi), joka voi aiheuttaa silmä-ärsytystä ja jonka tiedetään aiheuttavan pehmeiden piilolinssien värjäytymistä. Vältä kosketusta pehmeiden piilolinssien kanssa. Potilaita on neuvottava poistamaan sekä kovat että pehmeät piilolinssit silmistä ennen Tobrex Depot -silmätippojen käyttöä ja odottamaan vähintään 15 minuuttia ennen piilolinssien asettamista takaisin silmiin.

Piilolinssien käyttämistä ei kuitenkaan suositella silmätulehduksen hoidon aikana. Tästä syystä potilaita neuvotaan olemaan käyttämättä piilolinssijä Tobrex Depot -hoidon aikana.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Hedelmällisyys

Tobrex Depot -silmätippojen paikallisesti silmän pinnalle annon vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

#### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja tobramysiinin antamisesta paikallisesti silmän pinnalle raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta annoksilla, joiden katsotaan olevan niin paljon suurempia kuin suurin ihmisen Tobrex Depot -silmätipoista saama annos, että silmätipoista saadulla annoksella on hyvin vähäinen kliininen merkitys.

Tobrex Depot -silmätippoja voi käyttää raskauden aikana. Jos valmistetta käytetään raskauden aikana, nosolakrimaalisen okklusion avulla voidaan vähentää systeemistä altistusta entisestään.

#### Imetys

Suppeat tiedot osoittavat, että systeemisesti annetusta tobramysiinistä erittyy pieni määrä ihmisen rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyykö tobramysiini äidinmaitoon paikallisesti silmään annosteltuna. On epätodennäköistä, että tobramysiinin määrä äidinmaidossa voitaisiin havaita tai että se voisi aiheuttaa imetettävälle lapselle kliinisiä vaikutuksia, kun valmistetta annostellaan paikallisesti silmään.

Tobrex Depot -silmätippoja voi käyttää imetyksen aikana.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tobrex Depot -silmätipoilla ei ole haitallista vaikutusta tai on vain hyvin vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Aina silmätippoja käytettäessä tilapäinen näön hämärtyminen tai muut näköhäiriöt voivat heikentää potilaan kykyä ajaa autoa tai käyttää koneita. Jos näkö hämärtyy tippojen annostelun yhteydessä, potilas ei saa ajaa autoa eikä käyttää koneita ennen kuin näkö on kirkastunut.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmät haittavaikutukset olivat silmän verekyys ja epämukava tunne silmässä, joita esiintyi noin 1,4 ja 1,2 prosentilla potilaista.

#### Haittavaikutusluettelo

Tobrex Depot -silmätipoilla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia, ja niiden esiintyvyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>MedDRA:n suosittelema termi</b>
Immuunijärjestelmä	<i>Melko harvinainen:</i> yliherkkyys
Hermosto	<i>Melko harvinainen:</i> päänsärky
Silmät	<i>Yleinen:</i> epämukava tunne silmässä, silmän verekyys, silmän kutina, lisääntynyt kyynelvuoto <i>Melko harvinainen:</i> sarveiskalvotulehdus, sarveiskalvon eroosio, näöntarkkuuden heikentyminen, näön sumentuminen, silmäluomen punoitus, sidekalvon turvotus, silmäluomen turvotus, silmäkipu, silmän kuivuminen, silmän vuotaminen, silmäallergia
Iho ja ihonalainen kudos	<i>Melko harvinainen:</i> nokkosihottuma, dermatiitti, madaroosi, leukoderma, kutina, ihon kuivuminen

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on lisäksi raportoitu seuraavia haittavaikutuksia. Niiden esiintymistiheyttä ei voida arvioida saatavissa olevien tietojen perusteella.

<b>Elinjärjestelmäluokitus</b>	<b>MedDRA:n suosittelema termi</b>
--------------------------------	------------------------------------

Silmät	silmä-ärsytys, silmäluomen kutina
Iho ja ihonalainen kudosis	ihottuma

#### Valikoitujen häittavaikutusten kuvaus

Systeemistä tobramysiinihoitoa saaneilla potilailla on ilmennyt vakavia häittavaikutuksia, mukaan lukien neurotoksisuutta, ototoksisuutta ja nefrotoksisuutta (ks. kohta 4.4).

Joillain potilailla voi ilmetä herkkyyttä paikallisesti käytetyille aminoglykosideille (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä häittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä häittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä häittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden häittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Tämän valmisteen ominaisuuksien vuoksi toksisia vaikutuksia ei ole odotettavissa, jos valmistetta käytetään silmään liikaa tai jos yhden pullon tai putkilon sisältö vahingossa niellään.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Silmätautien lääkkeet; mikrobilääkkeet

ATC-koodi: S01AA12

Tobramysiini on voimakas laajakirjoinen aminoglykosidiantibiootti, jolla on nopea bakterisidinen vaikutus. Sen pääasiallinen vaikutus kohdistuu bakteerisoluihin, sillä se estää polypeptidien muodostumista ja synteesiä ribosomissa.

Tobramysiinin tehokkuutta kuvataan in vitro yleensä antibiootin pienimmän estävän pitoisuuden (MIC-arvon) perusteella. Tämä kuvaa antibiootin voimakkuutta kutakin bakteerilajia vastaan. Koska tobramysiinin MIC-arvot ovat hyvin pienet useimpia silmän patogeeneja vastaan, se katsotaan laajakirjoiseksi antibiootiksi. Bakteeri-isolaatti luokitellaan herkäksi tai resistentiksi tietylle antibiootille määritettyjen MIC:n pitoisuusrajojen perusteella. Varsinainen tobramysiinille valittu MIC-pitoisuusraja tiettyä lajia vastaan ottaa huomioon lajille ominaisen herkkyyden ja sen lisäksi myös oraalisen annostelun jälkeen seerumista mitatut farmakodynaamiset Cmax- ja AUC-arvot. Nämä pitoisuusrajamääritelmät, jotka luokittelevat isolaatit herkiksi tai resistentiksi, ovat olleet hyödyllisiä systeemisen antibiootihoidon kliinistä tehoa ennustettaessa. Sen sijaan kun antibiootti annetaan erittäin suurina pitoisuuksina paikallisesti suoraan infektiolueelle, nämä pitoisuusrajamääritelmät eivät enää päde. Useimmat isolaatit, jotka systeemisten pitoisuusrajojen perusteella luokiteltaisiin resistenteiksi, voidaan hoitaa onnistuneesti paikallishoidolla.

Kliinisissä tutkimuksissa paikallisesti annetun tobramysiiniliuoksen on osoitettu tehoavan moniin tavallisten silmäpatogeenien kantoihin, jotka on eristetty näihin tutkimuksiin osallistuneilta potilailta. Jotkut näistä silmäpatogeeneista luokiteltaisiin "resistenteiksi" systeemisten pitoisuusrajojen perusteella. Tobramysiinin on kliinisissä tutkimuksissa osoitettu tehoavan seuraaviin pinnallisista silmäinfektioista eristettyihin patogeeneihin:

## Grampositiiviset

*Staphylococcus aureus* (metisilliinille herkkä tai resistentti\*)  
*Staphylococcus epidermidis* (metisilliinille herkkä tai resistentti\*)  
Muut koagulaasinegatiiviset *Staphylococcus*-lajit  
*Streptococcus pneumoniae* (penisilliinille herkkä tai resistentti\*)  
Muut *Streptococcus*-lajit

\*Beetalaktaamiantibioteille (metisilliinille, penisilliinille) resistentti fenotyyppi ei liity aminoglykosidille resistenttiin fenotyyppiin eikä kumpikaan näistä ei ole yhteydessä virulentteihin eikä patogeneisiin fenotyypeihin. Monien metisilliinille resistenttien stafylokokkien on todettu olevan resistenttejä tobramysiinille (ja muille aminoglykosidiantibioteille). Paikallisesti annettava tobramysiini tehoaa kuitenkin yleensä hyvin näihin (MIC-pitoisuusrajojen perusteella) resistentteihin stafylokokki-isolaatteihin.

## Gramnegatiiviset:

*Acinetobacter*-lajit  
*Citrobacter*-lajit  
*Enterobacter*-lajit  
*Escherichia coli*  
*Haemophilus influenzae*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Moraxella*-lajit  
*Proteus mirabilis*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Serratia marcescens*

### Pediatriset potilaat

Yli 600 pediatriasta potilasta osallistui 10 kliiniseen tutkimukseen, joissa annettiin tobramysiinilämpöä tai silmävoidetta bakteerin aiheuttaman sidekalvontulehduksen, silmäluomitulehduksen tai silmäluomen ja sidekalvon tulehduksen (blefarokonjunktiviitin) hoitoon. Potilaat olivat iältään 1–18-vuotiaita. Yleisesti ottaen turvallisuusprofiili pediatrien potilaiden ryhmässä oli verrattavissa aikuispotilaisiin. Alle vuoden ikäisten lasten kohdalla annossuositusta ei voida antaa, sillä tietoja ei ole saatavissa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Tobramysiini imeytyy heikosti sarveiskalvon ja sidekalvon läpi, ja hyvin vähäisiä määriä imeytyy silmään tobramysiinin paikallisen annon jälkeen.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tobramysiini imeytyy hyvin huonosti ruoansulatuskanavasta. Suurien, parenteraalisesti annettujen tobramysiiniannosten on raportoitu aiheuttavan munuaistoksisuutta rotilla ja koirilla, sekä ototoksisuutta kissoilla.

Organogeenisvaihheen aikana tiineille jyräjille annettujen suurten systeemisten tobramysiiniannosten (30 – 100 mg/kg/vrk) raportoitiin aiheuttavan sikiöillä munuaistoksisuutta ja ototoksisuutta. Muut tutkimukset, joita tehtiin rotilla ja kaniineilla jopa 100 mg/kg/vrk tobramysiiniannoksilla parenteraalisesti (> 400-kertainen maksimaalinen kliininen annos) eivät tuoneet esiin hedelmällisyyden heikkenemistä tai haittaa sikiölle.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Ksantaanikumi,  
bentsododesiniumbromidi (BDAB),  
mannitoli,  
trometamoli,  
boorihappo,  
polysorbaatti 80,  
rikkihappo ja/tai natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)  
puhdistettu vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

Hävitä neljän viikon kuluttua ensimmäisestä avaamisesta.

### **6.4 Säilytys**

Ei erityisiä säilytysohjeita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Tobrex Depot -silmätipat on pakattu läpinäkymättömiin 5 ml:n muovipulloihin (LDPE), joissa on polypropeenikierrekorkki (DROPTAINER).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Novartis Finland Oy  
Metsänneidonkuja 10  
FI-02130 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

17507

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

9.4.2003

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

02.05.2019