

## 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 päevasel ajal Tobradex silmatilku, suspensiooni.

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

Soovitatav 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*

Tobradexi toimet nendel patsiendigruppidel ei ole uuritud. Sellele vaatamata pole annuse korrigeerimine vajalik, sest 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 toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

### *Herpes simplex keratiit*

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

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

Silmastruktuuride seenhaigused või ravimata silma parasitaarsed infektsioonid.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Ainult silmas kasutamiseks. Mitte süstimiseks või neelamiseks.

Mõnedel patsientidel võib esineda tundlikkust paiksel manustatavate aminoglükosiidide suhtes. Ülitundlikkusreaktsioonide raskusaste võib olla erinev, alates paiksetest nähtudest kuni generaliseerunud reaktsioonideni nagu erüteem, sügelus, urtikaaria, nahalööve, anafülaksia, anafülaktoidsed reaktsioonid või bulloossed reaktsioonid. Ülitundlikkuse tekkel tuleb ravimi kasutamine katkestada.

Oftalmoloogiliste steroidide pikaajalise kasutamise tagajärjel võib tekkida silmasisese rõhu tõus/glaukoom koos nägemisnärvi kahjustuse, nägemisteravuse ja vaatevälja defektiga ning tagumine subkapsulaarne katarrakt. 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. Risk kortikosteroidide poolt põhjustatud silma hüpertensiooni ja/või katarrakti tekkeks on suurenenud ka eelsoodumusega patsientidel (nt diabeedi korral). Tundlikel patsientidel võib silmasisese rõhu tõus esineda ka pärast tavaliste annuste kasutamist.

Mõnedel patsientidel võib esineda tundlikkust paiksel 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. Tobradex salvi samaaegsel kasutamisel süsteemsete aminoglükosiididega on soovitatav ettevaatus.

Kui Tobradexi manustatakse samaaegselt süsteemsete aminoglükosiididega, tuleb jälgida ravimi seerumikontsentratsiooni.

Ettevaatlik tuleb olla Tobradex salvi määramisel patsientidele, kellel on diagnoositud või kellel kahtlustatakse neuromuskulaarseid häired, nagu rasket müasteeniat või Parkinsoni tõbe. Aminoglükosiidid võivad süvendada lihasnõrkust oma võimaliku toime tõttu neuromuskulaarsele funktsioonile.

Kortikosteroidid võivad vähendada resistentsust ning olla abiks bakteriaalsete, viiruslike ja seen- või parasitaarsete infektsioonide kontrolli alla saamisel, varjates samal ajal infektsiooni kliinilisi tunnuseid. 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. On teada, et ka paiksed MSPVA-d aeglustavad või takistavad paranemist. Paiksete MSPVA-de kasutamine koos paiksete steroididega võib suurendada võimalust paranemisprobleemide tekkeks.

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

#### Nägemishäired

Kortikosteroidide süsteemsel ja toopilisel kasutamisel võib esineda nägemishäireid. Kui patsiendil tekib nägemise ähmastumine või muid nägemishäireid, tuleb kaalutleda patsiendi suunamist silmaarsti juurde, et uurida võimalikke põhjusi, mis võivad olla näiteks kae, glaukoom või harvikaigused, näiteks tsentraalne seroosne korioretinopaatia (CSCR), mida on täheldatud kortikosteroidide süsteemsel ja toopilisel kasutamisel.

Silma manustatava deksametasooni süsteemse imendumisega seotud Cushingi sündroom ja/või neerupealiste supressioon võib pärast intensiivset või pikaajalist ravi tekkida eelsoodumusega patsientidel, sealhulgas lastel ja CYP3A4 inhibiitoritega (sealhulgas ritonaviir ja kobitsistaat) ravitud patsientidel. Nendel juhtudel tuleb ravi järk-järgult lõpetada.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud.

Paiksete MSPVA-de kasutamine koos paiksete steroididega võib suurendada võimalust sarvkesta paranemisprobleemide tekkeks.

Aminoglükosiidi (tobramütsiini) ja muude süsteemsel, 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.

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

Ritonaviiriga ravitud patsientidel võib suurened deksametasooni kontsentratsioon plasmas (vt lõik 4.4).

CYP3A4 inhibiitorid (sealhulgas ritonaviir ja kobitsistaat) võivad vähendada deksametasooni kliirensit, mis põhjustab tugevamat toimet ja neerupealiste supressiooni (Cushingi sündroomi). Kombinatsiooni tuleb vältida, välja arvatud juhul kui kasu ületab süsteemse kortikosteroidi kõrvaltoimete suurenenud riski, sellisel juhul tuleb patsiente jälgida kortikosteroidi süsteemsete toimete suhtes.

#### **4.6 Rasedus ja imetamine**

##### Fertiilsus

Tobramütsiini ja deksametasooni mõju inimeste või loomade fertiilsusele ei ole uuritud. Deksametasooni mõju hindamiseks meeste või naiste fertiilsusele on vähe kliinilisi andmeid. Deksametasoonil puudus kahjulik mõju fertiilsusele kooriongonadotropiiniga ettevalmistatud rottide mudelis.

##### Rasedus

Paikselt silma manustatava tobramütsiini ja deksametasooni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud. Rasedatele intravenoosselt manustatud tobramütsiin läbib platsentaarbarjääri ning jõuab looten. Tobramütsiini *in utero* ekspositsioon ei põhjusta eeldatavasti ototoksilisi toimeid. Kortikoidide pikaajalist või korduvat kasutamist raseduse ajal on seostatud üsasisese kasvupeetuse suurenenud riskiga. Lapsi, kelle emad said raseduse ajal märkimisväärtetes annustes kortikosteroide, tuleb hoolikalt jälgida hüpoadrenalismi nähtude suhtes. Loomkatsetes on täheldatud reproduktioonitoksilisust pärast kortikosteroidide tobramütsiini ja deksametasooni süsteemset manustamist. Selliseid toimeid täheldati ekspositsioonide juures, mis hinnanguliselt ületasid piisaval määral inimese maksimaalset okulaarset annust, mis saadakse ravimi paiksel kasutamisel. On tõestatud, et tobramütsiin ei põhjusta teratogeenseid toimeid rottidel ja küülikutel. 0,1% deksametasooni okulaarne manustamine põhjustas küülikutel loote anomaaliaid (vt lõik 5.3). Tobradex silmasalvi pole raseduse ajal soovitatav kasutada.

##### Imetamine

Tobramütsiin eritub inimese rinnapiima pärast süsteemset manustamist. Puuduvad andmed, kas deksametasoon jõuab inimese rinnapiima. On teadmata, kas toopilisel silma manustatavad tobramütsiin ja deksametasoon erituvad inimese rinnapiima pärast nende paikset okulaarset manustamist. Ei ole tõenäoline, et ravimi paikse kasutamise järgselt võiks tobramütsiini või deksametasooni kogus inimese rinnapiimas olla määratav või võimeline esile kutsuma kliinilisi toimeid imiku organismis. Riski rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada. Süsteemset manustatud kortikosteroidid imenduvad inimese rinnapiima hulkades, mis võivad mõjutada rinnaga toidetavat last. Siiski jõuab paiksel manustatud ravimit organismi vähe. Tuleb otsustada, kas rinnaga toitmine lõpetada või katkestada ravi Tobradexiga, arvestades rinnaga toitmise kasu lapsele ning ravist saadavat kasu naisele.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Tobradexil 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**

##### Ohutusprofili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks olid silmavalu, silma siserõhu tõus, silmäärritus ja silma kihelus, mis esinesid vähem kui 1% patsientidest.

##### **Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina**

Järgnevalt on loetletud kõrvaltoimed, millest teatati Tobradexi kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgselt. 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.

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>
Närvüsteemi häired	<i>Aeg-ajalt:</i> peavalu <i>Teadmata:</i> pearinglus
Silma kahjustused	<i>Aeg-ajalt:</i> silmasisese rõhu tõus, valu silmas, punktkeratiit, kihelus silmas, silmalau punetus, silmalau turse, suurenenud pisaravool, ebamugavustunne silmas, silmaärritus. <i>Harv:</i> keratiit, silma allergia, hägune nägemine, kuivsilmsus, silma hüperemia. <i>Teadmata:</i> glaukoom, katarakt, nägemisteravuse vähenemine, fotofoobia, müdriaas, nägemise ähmastumine (vt ka lõik 4.4)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<i>Aeg-ajalt:</i> larüngospasm, rinorröa
Seedetrakti häired	<i>Harv:</i> düsgeusia <i>Teadmata:</i> oksendamine, iiveldus, ebamugavustunne kõhus.
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<i>Teadmata:</i> multiformne erüteem, lööve, näo turse, kihelus.
Immuunsüsteemi häired	<i>Teadmata:</i> anafülaktiline reaktsioon, ülitundlikkus.
Endokriinsed häired	<i>Teadmata:</i> Cushingi sündroom, neerupealiste supressioon (vt lõik 4.4)

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

Paikselt silma manustatav steroid võib põhjustada silmasisese rõhu tõusu ning kahjustada nägemisnärv, põhjustada nägemisteravuse vähenemist ning vaatevälja defekte, tagumise subkapsulaarse katarakti teket ja aeglustada vigastuste paranemist (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.

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

Mõnedel patsientidel võib esineda ülitundlikkus paikselt manustatud aminoglükosiidide suhtes (vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://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.

Tobradexi 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

Tobradexil on kahesuunaline toime: põletikuliste sümptomite supprimeerimine 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 inaktiivatsioon adenüleerivate, fosforüleerivate ja atsetüleerivate ensüümkaadide abil. Inaktiiveerivate 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 Tobradexis 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 Tobradexi 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 Tobradexi manustamist mõlemasse silma neli korda ööpäevas kahel järjestikusel päeval oli ravimi sisaldus plasmas vahemikus 220...888 pg/ml (keskmiselt  $555 \pm 217$  pg/ml).

Deksametasoon elimineerub metaboliitidena. Ligikaudu 60% annusest on uriinis tuvastatav 6- $\beta$ -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 Tobradexi 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  $\mu\text{g/ml}$ , mis on kaheksa korda madalam kui kontsentratsioon 2  $\mu\text{g/ml}$ , 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. Küülikutega läbiviidud Tobradex silmasuspensiooni korduvannuste toksilisuse uuringud näitasid süsteemseid kortikosteroidseid toimeid, kuid kasutatud annused ületasid sedavõrd inimesel süsteemsel ringleva aine hulga, et need tulemused on kliiniliselt vähetähtsad. Kui Tobradexi 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 süsteemsel loote organogeneesi ajal tobramütsiini suuri annuseid, on loodetel täheldatud nefro- ja ototoksilisuse teket. Teistes uuringutes, milles manustati parenteraalselt rottidele ja küülikutele tobramütsiini annustes kuni 100 mg/kg/ööpäevas (>400-kordne maksimaalne kliiniline annus), ei ilmnenud mingeid tõendeid viljakuse ega lootekahjustuste kohta.

Loomuuringutes on tuvastatud kortikosteroidide teratogeensus. Tiinetele küülikutele 0,1%-lise deksametasooni preparaadi silma manustamisel oli tulemuseks looteanomaaliat sarnenemine ja üsasisene kasvupeetus. Kroonilist deksametasoonravi saavatel rottidel on täheldatud loote kasvupeetust ja loote suremuse tõusu.

Toopiliste okulaarsete ravimite korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensususe tavapärased mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele tobramütsiini või



deksametasooni toopilisel okulaarsel kasutamisel. Mittekliinilistes reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringutes tobramütsiini ja deksametasooniga täheldati kahjulikke toimeid vaid ekspositsioonide juures, mis hinnanguliselt ületasid piisaval määral inimeste maksimaalseid okulaarseid annuseid, mis näitab, et selle leiu tähendus väikeseannuseliste lühiajaliste ravikuuride kliinilisel kasutamisel on väheoluline..

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Klorobutanol, 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**

SIA Novartis Baltics  
Gustava Zemgala gatve 76  
LV-1039 Rīga  
Läti

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

466805

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.02.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.01.2015

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

September 2019