

## **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.

*Pediatriset 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 nesteiden 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 aminoglykosidihoidoa 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 käytöstä 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 rintamaitoon paikallisesti silmän pinnalle annosteltuna. On epätodennäköistä, että tobramysiinin määrä rintamaidossa voitaisiin havaita tai että se voisi aiheuttaa imetettävälle lapselle kliinisiä vaikutuksia, kun valmistetta annostellaan paikallisesti silmän pinnalle.

Tobrex Depot -silmätippoja voi käyttää rintaruokinnan aikana.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

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 epä mukava 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 esiintyvyyden 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> epä mukava 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>Elinjärjestelmälukitus</b>	<b>MedDRA:n suositteleva termi</b>
Silmät	silmä-ärsytys, silmäluomen kutina
Iho ja ihonalainen kudos	ihottuma

#### Valikoitujen hättävähäikutusten kuvaus

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

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

#### Epäillyistä hättävähäikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättävähäikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-häittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävähäikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden hättävähäikutusrekisteri

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 tietyille 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  $C_{max}$ - 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 patogeeneisiin 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*

### Pediatriiset potilaat

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

## 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 jyräjöille 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 Kestoaika**

2 vuotta.

Hävitä neljän viikon kuluttua ensimmäisestä avaamisesta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **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**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 09.04.2003  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04.06.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.8.2020



## **PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tobrex Depot 3 mg/ml ögondroppar, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 3 mg tobramycin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning

Lösningen är klar och färglös.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av ytliga infektioner i ögat och periokulära infektioner orsakade av bakterier som är känsliga för/förmodat känsliga för tobramycin hos vuxna och barn som är 1 år och äldre.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Vuxna, inklusive äldre*

En droppe Tobrex Depot i konjunktivalsäcken två gånger dagligen (morgon och kväll) i  $7 \pm 1$  dagar. Vid svårare infektioner: fyra doser den första dagen under de vakna timmarna. Därefter en droppe i vardera ögat två gånger dagligen under de vakna timmarna under en total behandlingsperiod på  $7 \pm 1$  dagar.

##### *Pediatrik population*

Tobrex Depot kan ges till barn i åldern 1 år och äldre med samma dos som för vuxna. Data som är tillgängliga för närvarande beskrivs i avsnitt 5.1. Säkerhet och effekt för barn som är under 1 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

##### *Lever- och njursvikt*

Topikal okulär administrering av tobramycin medför mycket låg systemexponering. I de fall då systemiska aminoglykosidantibiotika tillförs samtidigt som ögondropparna bör man mäta den totala serumkoncentrationen och försäkra sig om att en lämplig terapeutisk nivå bibehålls.

#### Administreringsätt

Endast för okulär användning.

Ta bort den lösa kragen från skruvkorken när flaskan öppnas första gången.

Nasolakrimal ocklusion och att försiktigt sluta ögonlocket i 2 minuter efter administreringen rekommenderas.

För att förhindra att droppspetsen och vätskan kontamineras bör försiktighet iakttas vid administreringen så att flaskans droppspets inte vidrör ögonlocken, området runt ögonlocken eller några andra ytor. Flaskan ska förslutas väl efter användning.

Om fler än ett topikalt ögonläkemedel används måste läkemedlen administreras med minst 5 minuters mellanrum. Ögonsalvor ska administreras sist.

#### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot tobramycin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

Överkänslighet mot topikalt administrerade aminoglykosider kan förekomma hos vissa patienter. Om överkänslighet uppstår måste behandlingen avbrytas.

Korsöverkänslighet mot andra aminoglykosider kan uppkomma, och risken för att patienter som blir sensibiliserade mot topikalt okulärt tobramycin även kan bli sensibiliserade mot andra topikala och/eller systemiska aminoglykosider bör beaktas.

Allvarliga biverkningar inklusive neurotoxicitet, ototoxicitet och nefrotoxicitet har uppkommit hos patienter som behandlats med systemiska aminoglykosider. Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning av Tobrex Depot och systemiska aminoglykosider.

Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av Tobrex Depot till patienter med kända eller misstänkta neuromuskulära sjukdomar som myasthenia gravis eller Parkinsons sjukdom. Aminoglykosider kan förvärra muskelsvaghet på grund av deras potentiella effekt på den neuromuskulära funktionen.

Långtidsbehandling med antibiotika kan resultera i överväxt av resistenta mikrober, inklusive svamp. Om en superinfektion utvecklas bör lämplig behandling sättas in.

#### Kontaktlinser

Tobrex Depot innehåller konserveringsmedel (bensododeciniumbromid) som kan irritera ögonen och har konstaterats missfärga mjuka kontaktlinser. Undvik därför kontakt med mjuka kontaktlinser. Patienterna måste instrueras att ta ut eventuella kontaktlinser, både hårda och mjuka, före applicering av Tobrex Depot och sedan vänta i minst 15 minuter innan linserna sätts in igen.

Användning av kontaktlinser rekommenderas dock inte under behandling av ögoninflammation. Därför ska patienterna informeras om att inte använda kontaktlinser under behandling med Tobrex Depot.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Fertilitet

Inga studier har utförts för att utvärdera effekten av topikal okulär administrering av Tobrex Depot på fertilitet hos människor.

##### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av topikalt okulärt tobramycin i gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid doser som anses vara så mycket högre än den maximala dosen för människa av Tobrex Depot att dosen av ögondroppar har mycket begränsad klinisk signifikans.

Tobrex Depot kan användas under graviditet. Vid användning under graviditet kan nasolakrimal ocklusion utföras för att ytterligare minska den systemiska exponeringen.

#### Amning

Begränsade data indikerar låg utsöndring av tobramycin i bröstmjölk efter systemisk administrering. Det är okänt om tobramycin utsöndras i bröstmjölk efter topikal okulär administrering. Det är osannolikt att mängden tobramycin skulle vara detekterbar i bröstmjölk eller orsaka kliniska effekter hos spädbarnet efter topikal okulär administrering av läkemedlet.

Tobrex Depot kan användas under amning.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Tobrex Depot har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Som alltid vid användning av ögondroppar kan tillfällig dimsyn eller andra synrubbingar påverka patientens förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. Om dimsyn uppstår efter instillation av ögondropparna måste patienten vänta tills synen har klarnat innan hen framför fordon eller använder maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska prövningar var de vanligaste biverkningarna okulär hyperemi och obehag i ögonen, vilka uppkom hos cirka 1,4 % respektive 1,2 % av patienterna.

##### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Under kliniska prövningar med Tobrex Depot har följande biverkningar rapporterats, och deras incidens har fastställts enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom respektive frekvensområde efter fallande svårighetsgrad.

<b>Organsystem</b>	<b>Av MedDRA rekommenderad term</b>
Immunsystemet	<i>Mindre vanliga:</i> överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Mindre vanliga:</i> huvudvärk
Ogon	<i>Vanliga:</i> obehag i ögonen, okulär hyperemi, ögonklåda, ökad tårbildning <i>Mindre vanliga:</i> keratit, kornealerosion, försämrad synskärpa, dimsyn, ögonlockserytem, konjunktivalt ödem, ögonlocksödem, ögonsmärta, torra ögon, rinnande ögon, ögonallergi
Hud och subkutan vävnad	<i>Mindre vanliga:</i> urtikaria, dermatit, madaros, leukoderma, pruritus, torr hud

Efter godkännandet för försäljning har därtill följande biverkningar rapporterats. Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data.

<b>Organsystem</b>	<b>Av MedDRA rekommenderad term</b>
Ogon	ögonirritation, klåda på ögonlocken
Hud och subkutan vävnad	utslag

### Beskrivning av valda biverkningar

Allvarliga biverkningar inklusive neurotoxicitet, ototoxicitet och nefrotoxicitet har uppkommit hos patienter som fått systemisk behandling med tobramycin (se avsnitt 4.4).

Känslighet mot topikalt administrerade aminoglykosider kan uppkomma hos vissa patienter (se avsnitt 4.4).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

På grund av egenskaperna hos detta läkemedel förväntas inga toxiska effekter om en topikal okulär överdosering sker eller om innehållet i en flaska eller en tub sväljs av misstag.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid ögonsjukdomar; antibiotika, ATC-kod: S01AA12

Tobramycin tillhör gruppen aminoglykosider och är ett potent bredspektrumantibiotikum med snabb baktericid effekt. Substansen utövar sin primära effekt på bakterieceller genom hämning av uppbyggnaden och syntesen av polypeptider i ribosomerna.

Effekten av tobramycin beskrivs in vitro vanligen utgående från dess minsta hämmande koncentration (MIC-värde). Detta beskriver antibiotikumets effekt mot respektive bakterieart. Eftersom MIC-värdena för tobramycin är mycket låga när det gäller de flesta okulära patogenerna definieras det som ett bredspektrumantibiotikum. Ett bakterieisolat klassificeras som känsligt eller resistent mot ett visst antibiotikum utgående från definierade brytpunkter för MIC-värdet. Den egentliga brytpunkten för MIC-värdet som valts för tobramycin mot en viss art beaktar den arts specifika känsligheten och därtill också de farmakodynamiska  $C_{max}$ - ja AUC-värden som uppmätts i serum efter oral administrering. Dessa brytpunktsdefinitioner som klassificerar isolat som känsliga eller resistent är till nytta när den kliniska effekten av antibiotika som tillförs systemiskt ska förutsägas. När ett antibiotikum ges topikalt i mycket höga koncentrationer direkt vid infektionshärden gäller dock dessa brytpunktsdefinitioner inte längre. De flesta isolat som skulle klassificeras som resistent utgående från systemiska brytpunkter kan behandlas topikalt med framgång.

Topikalt administrerad tobramycinlösning har i kliniska prövningar visat sig ha effekt på många stammar av de vanligaste okulära patogenerna som isolerats från patienter som deltagit i dessa prövningar. Vissa av dessa okulära patogener skulle klassificeras som "resistent" utgående från systemiska brytpunkter. Tobramycin har i kliniska prövningar visat sig ha effekt på följande patogener som isolerats från ytliga okulära infektioner:

## Grampositiva:

*Staphylococcus aureus* (känslig för eller resistent mot meticillin\*)  
*Staphylococcus epidermidis* (känslig för eller resistent mot meticillin\*)  
Övriga koagulasnegativa *Staphylococcus*-arter  
*Streptococcus pneumoniae* (känslig för eller resistent mot penicillin\*)  
Övriga *Streptococcus*-arter

\*Resistensfenotypen för betalaktamantibiotika (dvs. meticillin, penicillin) är inte relaterad till resistensfenotypen för aminoglykosider, och ingen av dessa är relaterad till virulensfenotyperna eller de patogena fenotyperna. Många meticillinresistenta stafylokocker har konstaterats vara resistent mot tobramycin (och mot andra aminoglykosidantibiotika). Topikalt administrerat tobramycin har dock vanligen god effekt på dessa (enligt MIC-brytpunkterna) resistent stafylokockisolat.

## Gramnegativa:

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

### Pediatrik population

Över 600 pediatrika patienter deltog i 10 kliniska prövningar med tobramycinögondroppar eller -ögonsalva för behandling av bakteriell konjunktivit, blefarit eller blefarokonjunktivit. Åldern på dessa patienter varierade från 1 till 18 år. Generellt sett var säkerhetsprofilen för pediatrika patienter jämförbar med den för vuxna patienter. För barn under 1 år kan ingen doseringsrekommendation ges eftersom data saknas.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Tobramycin absorberas dåligt genom kornea och konjunktiva, och minimala mängder återfinns inuti ögat efter topikal administrering av tobramycin.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Tobramycin absorberas mycket dåligt från magtarmkanalen. Höga parenterala doser av tobramycin har rapporterats orsaka nefrotoxicitet hos råttor och hundar samt ototoxicitet hos katter.

Höga systemiska tobramycindoser (30–100 mg/kg/dygn) som gavs till dräktiga gnagare under organogenesen rapporterades orsaka nefrotoxicitet och ototoxicitet hos fostren. Övriga studier, som gjordes på råttor och kaniner med parenterala tobramycindoser på upp till 100 mg/kg/dygn (> 400 gånger maximal klinisk dos), visade inte på någon försämring av fertiliteten eller några fosterskador.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Xantangummi  
Bensododeciniumbromid (BDAB)  
Mannitol  
Trometamol  
Borsyra  
Polysorbat 80  
Svavelsyra och/eller natriumhydroxid (för reglering av pH)  
Renat vatten

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

Kasseras fyra veckor efter första öppnandet.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tobrex Depot är förpackat i ogenomskinliga 5 ml plastflaskor av LDPE med en skruvkork av polypropen (DROPTAINER).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Finland Oy  
Skogsjungfrugränden 10  
FI-02130 Esbo

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

17507

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 09.04.2003

Datum för den senaste förnyelsen: 04.06.2008

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

17.8.2020