

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tobrasone 3 mg/ml/1 mg/ml -silmätipat, suspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää: tobramysiiniä 3 mg, deksametasonia 1 mg.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

1 ml suspensiota sisältää 0,1 mg bentsalkoniumkloridia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, suspensio.

Valkoinen tai kellertävä suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tulehduksen ehkäisyyn ja hoitoon sekä harmaakaihileikkauksen jälkeisen mahdollisen silmäinfektion ehkäisyyn aikuisille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Yksi tippa sidekalvopussiin (sidekalvopusseihin) 4–6 tunnin välein valvellaoloaikana. Ensimmäisten 24–48 tunnin aikana annostus voidaan nostaa yhteen tippaan kahden tunnin välein hereilläoloaikana. Hoitoa tulisi jatkaa 14 vuorokauden ajan, ei kuitenkaan yli 24 vuorokauden ajan. Annostelua tulisi harventaa asteittain kliinisten oireiden lievittymisen mukaan. Hoitoa ei pidä lopettaa liian aikaisin.

Iäkkäät potilaat

Kliinisten tutkimusten perusteella annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

Lapset

Tobrasone-valmistetta voi käyttää 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille samalla annostuksella kuin aikuisille. Tällä hetkellä käytettävissä olevat tiedot ovat kohdassa 5.1.

Tobrasone-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Tobrasonea ei ole tutkittu näissä potilasryhmissä.

Antotapa

Silmän pinnalle.

Ravista pulloa huolellisesti ennen käyttöä. Pullon tiputuskärki ei saa koskea silmäluomiin, niitä ympäröiviin alueisiin eikä muihin pintoihin, sillä tämä voi johtaa tiputuskärjen ja sisällön saastumiseen. Pidä pullo tiiviisti suljettuna käyttökertojen välillä. Kun olet poistanut korkin ja turvasinetin sisältävä irrotuskaulus on löysällä, irrota se ennen valmisteen käyttämistä.

Silmän (silmien) varovainen sulkeminen ja nasolakrimaalinen okklusio vähintään 1 minuutiksi annostelun jälkeen on suositeltavaa. Näin voidaan vähentää silmään annosteltujen lääkevalmisteiden systeemistä imeytymistä ja siten pienentää systeemisiä haittavaikutuksia.

Jos käytetään samanaikaisesti muita paikallisesti annettavia silmlääkkeitä, peräkkäin annettavien lääkkeiden välillä tulee pitää 5 minuutin tauko. Silmävoiteet annostellaan viimeiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys tobramysiinille tai deksametasonille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- sarveiskalvon epiteliaalinen herpes simplex -tulehdus
- lehmärokko, vesirokko ja muut sarveiskalvon ja sidekalvon virussairaudet
- silmän mykobakteeri-infektiot, joiden aiheuttaja on haponkestävä sauva, kuten *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* tai *Mycobacterium avium*, tai jokin muu mykobakteeri
- silmän rakenteiden sieni-infektiot tai hoitamattomat parasitiin aiheuttamat silmäinfektiot
- hoitamaton märkäinen silmäinfektio.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tobrasone on tarkoitettu vain paikalliseen käyttöön. Sitä ei saa antaa injektiona eikä suun kautta.

Paikallisten silmään annettavien kortikosteroidien pitkäaikainen käyttö (pitempi kuin kliinisissä tutkimuksissa käytetty pisin hoitoaika [24 vrk]) voi johtaa silmänpaineen kohoamiseen/glaukoomaan ja sen seurauksena näköhermovaurioon ja näöntarkkuuden heikentymiseen ja näkökentän muutoksiin sekä lisäksi posterioriseen subkapsulaariseen kaihiin.

Näköhäiriö

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmlääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

Silmänpaine on suositeltavaa tarkistaa usein. Tämä on erityisen tärkeää lapsipotilailla, jotka saavat deksametasonia sisältäviä valmisteita, sillä steroidien aiheuttaman okulaarisen hypertension riski voi olla suurempi alle 6-vuotiailla lapsilla ja kehittyä aiemmin kuin aikuisilla. Lapsipotilailla hoidon antoväliä ja kesto on harkittava tarkoin, ja silmänpainetta on tarkkailtava hoidon alusta lähtien ottaen huomioon aiemman ja suuremman steroidien aiheuttaman silmänpaineen nousun riskin.

Kortikosteroidien aiheuttaman silmänpaineen nousun ja/tai kaihin kehittymisen riski on suurempi, jos potilaalla on alttius tällaiseen (esim. diabetes).

Silmään käytettävän intensiivisen tai pitkäaikaisen, jatkuvan deksametasonihoidon jälkeen voi esiintyä systeemiseen imeytymiseen liittyen Cushingin oireyhtymää ja/tai lisämunuaistoiminnan lamaanumista etenkin niille alttiilla potilailla, kuten lapsilla ja potilailla, jotka saavat CYP3A4-estäjähoitoa (mukaan lukien ritonaviiria ja kobisistaattia). Tällaisissa tapauksissa hoito on keskeytettävä vähitellen.

Pitkäaikainen käyttö voi johtaa myös sekundaaristen silmäinfektioiden kehittymiseen potilaan immuunipuolustuksen lamaanuessa. Kortikosteroidit saattavat heikentää vastustuskykyä bakteri-, virus-, sieni- tai parasiitti-infektioita kohtaan ja peittää infektion kliiniset oireet.

Jotkut potilaat saattavat herkistyä paikallisesti annetuille aminoglykosideille. Yliherkkyysreaktioiden vaikeusaste voi vaihdella paikallisista vaikutuksista yleistyneeseen reaktioon. Mahdollisia oireita ovat eryteema, kutina, nokkosihottuman kaltainen ihottuma, anafylaksia, anafylaktoidiset reaktiot ja bulloosiset reaktiot. Jos yliherkkyyttä havaitaan tämän lääkkeen käytön aikana, sen käyttö on lopetettava.

Ristiyliherkkyyttä muille aminoglykosideille voi ilmetä, ja on otettava huomioon se, että paikalliselle tobramysiinille herkistyneet saattavat herkistyä myös muille paikallisille ja/tai systeemisille aminoglykosideille.

Vakavia haittavaikutuksia, kuten neurotoksisuutta, ototoksisuutta ja nefrotoksisuutta, on ilmennyt systeemistä aminoglykosidihoitoa saavilla potilailla. Tobrasone-silmätippojen ja systeemisten aminoglykosidien samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen.

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Tobrasone-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.

Potilailta, jotka kärsivät hoitoon reagoimattomista sarveiskalvon haavaumista, on tutkittava sieni-infektion varalta. Jos potilaalla havaitaan sieni-infektio, kortikosteroidihoito on lopetettava.

Pitkäaikainen antibioottien, kuten tobramysiinin, käyttö voi johtaa vastustuskykyisten organismien (myös sienten) liialliseen kasvuun. Jos potilaalla ilmenee superinfektio, hänelle on aloitettava asianmukainen hoito.

Paikalliset silmään annettavat kortikosteroidit saattavat hidastaa sarveiskalvohaavojen paranemista. Paikallisesti käytettävien tulehduskipulääkkeiden tiedetään myös hidastavan tai viivästyttävän paranemista. Paikallisesti käytettävien tulehduskipulääkkeiden ja paikallisesti käytettävien steroidien samanaikainen käyttö saattaa lisätä sarveiskalvon paranemiseen liittyvien ongelmien mahdollisuutta (ks. kohta 4.5).

Sarveiskalvon tai kovakalvon ohentumista aiheuttavissa sairauksissa paikallisten kortikosteroidien käytön aikana sarveiskalvoon tiedetään syntyneen reikiä.

Apuaineet

Valmisteessa säilytysaineena käytetyn bentsalkoniumkloridin on todettu aiheuttaneen pistemäistä keratopatiaa ja/tai toksista haavaista keratopatiaa. Bentsalkoniumkloridi voi aiheuttaa silmien ärsytystä ja pehmeiden piilolinssien värjäytymistä. Kosketusta pehmeiden piilolinssien kanssa on vältettävä.

Piilolinssien käyttö ei ole suositeltavaa silmäinfektion tai -tulehduksen hoidon aikana. Jos potilaiden sallitaan käyttää piilolinsejä, potilaita on neuvottava poistamaan piilolinssit ennen Tobrasonen käyttöä ja odottamaan vähintään 15 minuuttia ennen piilolinssien asettamista takaisin silmiin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Paikallisen silmään antamisen yhteydessä ei ole kuvattu ilmenneen kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Paikallisesti käytettävien tulehduskipulääkkeiden ja paikallisesti käytettävien steroidien samanaikainen käyttö saattaa lisätä sarveiskalvon paranemiseen liittyvien ongelmien mahdollisuutta.

Deksametasoni metaboloituu CYP450 3A4 (CYP3A4) -välitteisesti. CYP3A4:n estäjät (mukaan lukien ritonaviiri ja kobisistaatti): voivat pienentää deksametasonin puhdistumaa, mikä johtaa vaikutusten voimistumiseen ja lisämunuaistoiminnan lamaantumiseen/Cushingin oireyhtymään. Samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin lisääntynyt systeemisten kortikosteroidihaittavaikutusten riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidivaikutusten varalta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja tobramysiinin ja deksametasonin paikallisesta okulaarisesta käytöstä raskaana oleville naisille. Suonensisäisesti annettu tobramysiini läpäisee raskaana olevan naisen istukan ja imeytyy sikiöön. Tobramysiinin ei odoteta aiheuttavan ototoksisuutta sikiöaikaisen altistuksen seurauksena. Pitkittyneeseen tai toistuvaan raskaudenaikaiseen kortikoidien käyttöön liittyy kohonnut sikiöaikaisen kasvun hidastumisen riski. Lapsia, joiden äidit ovat saaneet suuria kortikosteroidiannoksia raskausaikana, on seurattava tarkasti lisämunuaisten vajaatoiminnan varalta.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta systeemisesti annettujen tobramysiini- ja deksametasoniannosten jälkeen. Vaikutukset havaittiin altistuksilla, joiden katsottiin olevan riittävässä määrin suurempia kuin raskaana olevalle naiselle silmän kautta annettavat maksimiannokset (ks. kohta 5.3).

Tobrasone-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Tobramysiini erittyy ihmisen rintamaitoon systeemisen annon jälkeen. Deksametasonin kulkeutumisesta ihmisen rintamaitoon ei ole saatavana tietoa. Ei ole tiedossa, erittyvätkö tobramysiini ja deksametasoni ihmisen rintamaitoon paikallisen okulaarisen annon jälkeen. Valmisteen paikallisen käytön jälkeen ei ole todennäköistä, että tobramysiiniä ja deksametasonia olisi havaittavia määriä ihmisen rintamaidossa, tai että äidin käyttämä valmiste pystyisi saamaan aikaan kliinisiä vaikutuksia lapsessa.

Imeväiseen lapseen kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tobramysiinin vaikutuksia ihmisten tai eläinten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Deksametasonin vaikutuksesta miesten tai naisten hedelmällisyyteen on saatavana rajallisesti kliinistä tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tobrasone-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vain hyvin vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Tutkimuksia valmisteiden vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Aina silmätippoja käytettäessä tilapäinen näön hämärtyminen tai muut näköhäiriöt voivat heikentää potilaan kykyä ajaa autoa tai käyttää koneita. Jos näön hämärtymistä esiintyy, potilas ei saa ajaa autoa eikä käyttää koneita ennen kuin näkö on kirkastunut.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui yli 1 600 potilasta, Tobrasone-valmistetta annettiin enintään kuusi kertaa päivässä. Kliinisissä tutkimuksissa ei todettu Tobrasone-valmisteeseen eikä yhdistelmävalmisteiden aineosiin liittyneitä vakavia silmään kohdistuneita tai systeemisiä haittavaikutuksia. Tobrasone-valmisteiden käytön yhteydessä yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat silmäkipu, silmänpaineen nousu, silmien ärsytys (kirvely tippoja annosteltaessa) ja silmien kutina, joita esiintyi alle 1 prosentilla potilaista.

Haittavaikutusten yhteenveto

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu Tobrasone-valmisteiden yhteydessä joko kliinisissä tutkimuksissa tai lääkkeen markkinoilletulon jälkeen, ja ne on luokiteltu seuraavan käytännön mukaan: 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 ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmäluokitus	Yleisyys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	anafylaktinen reaktio, yliherkkyys
Umpieritys	Tuntematon	Cushingin oireyhtymä, lisämunuaistoininnan lamaantuminen (ks. kohta 4.4)
Hermosto	Melko harvinainen Tuntematon	päänsärky. huimaus
Silmät	Melko harvinainen Harvinainen	silmäkipu, silmän kutina, epämiellyttävä tunne silmässä, okulaarinen hypertensio, sidekalvon turvotus, kohonnut silmänpaine, silmän ärsytys sarveiskalvotulehdus, silmäallergia, näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4), silmien kuivuminen, silmän verestäminen silmluomen turvotus, silmluomen punoitus,

	Tuntematon	mydriaasi, lisääntynyt kyynelvuoto
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	erite nenästä, laryngospasmi
Ruoansulatuselimistö	Harvinainen	makuhäiriö
	Tuntematon	pahoinvointi, vatsakipu
Iho ja ihonalainen kudos	Tuntematon	erythema multiforme, ihottuma, kasvojen turpoaminen, kutina

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Deksametasonisilmätippasuspension käytön yhteydessä on havaittu seuraavia haittavaikutuksia:

Elinjärjestelmäluokitus	Yleisyys	Haittavaikutus
Hermosto	Yleinen	päänsärky
Silmät	Yleinen	silmän ärsytys*, silmän verestäminen*, silmäluomen punoitus, epänormaalit tunteet silmässä*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	takanielun limaisuus

Tobramysiini-silmätippaliuoksen käytön yhteydessä on havaittu seuraavia haittavaikutuksia:

Elinjärjestelmäluokitus	Yleisyys	Haittavaikutus
Silmät	Yleinen	silmän verestäminen*, silmäkipu*
	Melko harvinainen	silmän kutina*, epämiellyttävä tunne silmässä*, silmäallergia, silmäluomen turvotus*, sidekalvotulehdus*, häikäistyminen, lisääntynyt kyynelvuoto*, sarveiskalvotulehdus*

* Näitä haittavaikutuksia on todettu myös Tobrasone-valmisteen markkinoilletulon jälkeen.

Paikallisten silmään annettavien kortikosteroidien pitkäaikaiskäyttö voi aiheuttaa silmänpaineen nousua, johon liittyy näköhermon vahingoittuminen, näöntarkkuuden heikentyminen ja näkökentän häiriöitä, posteriorisen kapselin alaisen kaihin muodostuminen ja viivästynyt haavojen paraneminen.

Kortikosteroidiaineesosan vuoksi sarveiskalvon tai kovakalvon ohentumista aiheuttavissa sairauksissa sarveiskalvoren kehitymisriski on koholla erityisesti pitkien hoitojen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Kortikosteroidien ja mikrobilääkkeiden yhdistelmien käytöstä on seurannut sekundaarisia infektioita. Sarveiskalvon sieni-infektioita kehittyi erityisen herkästi pitkäaikaisen steroidien käytön yhteydessä.

Vakavia haittavaikutuksia, kuten neurotoksisuutta, ototoksisuutta ja nefrotoksisuutta, on ilmennyt systeemistä tobramysiinihoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Jotkut potilaat saattavat herkistyä paikallisesti annetuille aminoglykosideille (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tämän valmisteen luonteen vuoksi tämän valmisteen yliannostuksesta silmään tai yhden pullon tai putkilon sisällön vahingossa nielemisestä ei odoteta aiheutuvan toksisia vaikutuksia.

Liian suuri paikallinen Tobrasone-annos voidaan huuhtoa pois silmästä/silmistä haalealla vesijohtovedellä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehdus- ja mikrobilääkkeiden yhdistelmävalmisteet, kortikosteroidien ja mikrobilääkkeiden yhdistelmävalmisteet
ATC-koodi: S01C A01

Deksametasoni:

Kortikosteroidien teho silmän tulehdussairauksien hoidossa on yleisesti tunnettu. Kortikosteroidien anti-inflammatoriset vaikutukset perustuvat verisuonten endoteelisolujen adheesiomolekyylien, syklo-oksygenaasi I:n tai II:n ja sytokiinien ilmentymisen estoon. Tämän vaikutuksen seurauksena proinflammatoristen välittäjäaineiden ilmentyminen vähenee ja kiertävien leukosyyttien kiinnittyminen verisuonten endoteeliin estyy, eivätkä ne pääse siirtymään tulehtuneeseen silmäkudokseen. Deksametasonilla on merkittävä anti-inflammatorinen vaikutus ja vähäisempi mineralokortikoidivaikutus kuin joillakin muilla steroideilla, ja se on tehokkaimpia tulehduslääkkeitä.

Tobramysiini:

Tobramysiini on voimakas laajakirjoinen aminoglykosidiantibiootti, jolla on nopea bakterisidinen vaikutus. Sen pääasiallinen vaikutus kohdistuu bakteerisoluihin, sillä se estää polypeptidien muodostumista ja synteesiä ribosomissa. Tämän yhdistelmävalmisteen sisältämä tobramysiini antaa suojan herkkiä bakteereja vastaan.

Ehdotetut MIC-pitoisuusrajat, jotka erottavat herkät mikrobit (S) kohtalaisen herkistä mikrobeista ja kohtalaisen herkät resistenteistä (R) mikrobeista, ovat seuraavat: S ($\leq 4 \mu\text{g/ml}$), R ($\geq 8 \mu\text{g/ml}$). Resistenssin esiintyminen tiettyjä lajeja kohtaan saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten tieto paikallisesta resistenssitilanteesta on tarpeen, varsinkin vakavia infektioita hoidettaessa. Asiantuntija-apua on pyydetävä tarvittaessa, kun paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että valmisteen hyöty on kyseenalainen ainakin joissakin infektiotyypeissä. Seuraavat tiedot antavat vain viitteellisen arvion bakteerien todennäköisestä herkyydestä Tobrasone-valmisteen sisältämälle tobramysiinille.

Nämä pitoisuusrajamääritelmät, jotka luokittelevat isolaatit herkiksi tai resistenteiksi, ovat olleet hyödyllisiä systeemisen antibiootihoidon kliinistä tehoa ennustettaessa. Sen sijaan kun antibiootti annetaan erittäin suurina pitoisuuksina paikallisesti suoraan infektiolueelle, nämä pitoisuusrajamääritelmät eivät välttämättä päde. Useimmat isolaatit, jotka systeemisten pitoisuusrajojen perusteella luokiteltaisiin resistenteiksi, voidaan hoitaa onnistuneesti paikallishoidolla.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että tobramysiini tehoaa yleisten silmäpatogeenien ja yleisten ihon mikrobiflooran bakteerien useimpiin kantoihin, kuten seuraava taulukko osoittaa:

Ryhmät	Hankinnaisen resistenssin yleisyys Euroopassa
HERKÄT LAJIT Aerobiset grampositiiviset mikrobit: <i>Corynebacterium</i> -lajit Metisilliinille herkkä ^a <i>Staphylococcus aureus</i> Metisilliinille herkkä ^a <i>Staphylococcus epidermidis</i> Muut koagulaasinegatiiviset stafylokokit Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit <i>Acinetobacter</i> -lajit <i>Citrobacter</i> -lajit <i>Escherichia coli</i> <i>Enterobacter</i> -lajit <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella</i> -lajit <i>Moraxella</i> -lajit <i>Proteus</i> -lajit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	 0–3 % 0–3 % 0–28 % 0–40 % 0 % 0 % 0 % 0 % 0 % 0 % 0 % 0 % 0 %
KOHTALAISEN HERKÄT LAJIT (in vitro, alentunut (intermediate) herkkyys) Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit <i>Serratia marcescens</i>	
LUONTAISESTI RESISTENTIT LAJIT Aerobiset grampositiiviset mikrobit Enterococcus-lajit Metisilliinille resistentti ^a <i>Staphylococcus aureus</i> Metisilliinille resistentti ^a <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i> -lajit	 50–70 % 30–40 %
Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
Anaerobiset mikrobit Ehdottomat anaerobit	
Muut <i>Chlamydia</i> -lajit <i>Mycoplasma</i> -lajit <i>Rickettsia</i> -lajit	

^a Metisilliinille herkkä (S), metisilliinille resistentti (R). Beetalaktaamiantibioteille (metisilliinille, penisilliinille) resistentti fenotyyppi ei liity aminoglykosidille resistenttiin fenotyyppiin eikä kumpikaan näistä ei ole yhteydessä virulentteihin fenotyypeihin. Jotkut metisilliinille resistentit (R) *S. aureus*

-kannat (MRSA) ovat herkkiä tobramysiinille (MIC: $S \leq 4$), kun taas jotkut metisilliinille herkät (S) *S. aureus* -kannat (MSSA) ovat resistenttejä tobramysiinille (MIC: $S \geq 8$).

Joissakin Euroopan maissa metisilliinille resistenttien (R) stafylokokkien osuus saattaa olla jopa 50 % kaikista stafylokokkeista.

Lapset

Tobrasone turvallisuudesta ja tehosta lapsilla on laaja-alaista kliinistä kokemusta, mutta käytettävissä on vain rajoitetusti tietoa. Kliinisessä tutkimuksessa Tobrasone-suspensiota käytettiin bakteeriperäisen sidekalvotulehduksen hoitoon 29 lapsella, joiden ikä oli 1–17 vuotta. Potilaille annettiin 1 tai 2 tippaa Tobrasonea 4 tai 6 tunnin välein 5 tai 7 päivän ajan. Tutkimuksessa ei havaittu turvallisuusprofiilin eroja aikuis- ja lapsipotilaiden välillä.

Muuta tietoa

Ristiresistenssi aminoglykosidien (esim. gentamysiinin ja tobramysiinin) välillä johtuu entsyymimuunnelmien, adenyylitransferaasin (ANT) ja asetyylitransferaasin (ACC), spesifisyydestä. Ristiresistenssi vaihtelee kuitenkin aminoglykosidiantibiottien välillä, mikä johtuu erilaisten muuntuvien entsyymien vaihtelevasta spesifisyydestä. Hankinnaisen aminoglykosidiresistenssin yleisin mekanismi on plasmidin ja transposonin koodaamien muuntuneiden entsyymien aikaansaama antibiootin inaktivoituminen.

5.2 Farmakokineetiikka

Tobramysiini:

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että tobramysiini imeytyy sarveiskalvoon paikallisesti silmään annosteltuna. Systeemisen annostelun jälkeen puoliintumisaika plasmassa on ollut noin 2 tuntia potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Tobramysiini eliminoituu lähes yksinomaan glomerulusfiltraation kautta, ja metaboloituminen on vähäistä tai sitä ei esiinny lainkaan. Kun Tobrasone annettiin paikallisesti silmään 2 vuorokauden hoitona, tobramysiinin pitoisuus plasmassa oli useimmilla potilailla määritysrajan alapuolella tai pieni ($\leq 0,25$ mikrogrammaa/ml).

Deksametasoni:

Silmään annosteltu deksametasoni imeytyy silmään, ja maksimipitoisuus sarveiskalvossa ja kammionesteessä saavutetaan 1–2 tunnissa. Deksametasonin puoliintumisaika plasmassa on noin 3 tuntia. Deksametasoni eliminoituu suurelta osin metaboliitteina. Systeeminen altistuminen deksametasonille on vähäistä, kun Tobrasone annetaan paikallisesti silmään. Deksametasonin huippupitoisuus plasmassa oli viimeisen paikallisen annoksen jälkeen 220–888 pg/ml (keskiarvo 555 ± 217 pg/ml), kun Tobrasone-valmistetta annettiin yksi tippa kumpaankin silmään neljästi vuorokaudessa kahtena peräkkäisenä päivänä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tobramysiinin ja deksametasonin toistuvan paikallisen okulaarisen altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevissa konventionaalisissa ei-kliinisissä tutkimuksissa ei todettu erityisiä ihmiseen kohdistuvia vaaroja. Lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien ei-kliinisten tutkimusten mukaan tobramysiinin ja deksametasonin aiheuttamat vaikutukset ilmenivät vain sellaisilla altistuksilla, joiden katsottiin olevan riittävässä määrin suurempia kuin ihmiselle silmän kautta annettavat maksimiannokset. Tämä viittaa siihen, että kliininen merkitys pienillä annoksilla annettavissa lyhytkestoisissa hoitajaksoissa on vähäinen.

Tobramysiinin ei ole osoitettu aiheuttavan teratogeenisuutta rotilla eikä kaneilla. 0,1 % deksametasonin okulaarinen anto aiheutti sikiöpoikkeavuuksia kaneilla. Deksametasonilla ei ollut haitallista vaikutusta naaraiden hedelmällisyyteen rottamallailla tehdyssä istukkagonadotropiinitutkimuksessa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumedetaatti
Hydroksietyyliselluloosa
Bentsalkoniumkloridi
Puhdistettu vesi
Natriumkloridi
Natriumsulfaatti, vedetön
Rikkihappo pH:n säätämiseen ja/tai
Natriumhydroksidi pH:n säätämiseen
Tyloksapoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Steriili suspensio on käytettävä neljän viikon kuluessa pullon ensimmäisestä avaamisesta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

5 ml:n tiputinpullo (LDPE) ja kierrekorkki (polypropyleeni).
Pakkauskoko: 1 x 5 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Finland Oy
Metsänneidonkuja 10
FI-02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

21022

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. tammikuuta 2006

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30. huhtikuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.08.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tobrasone 3 mg/ml/1 mg/ml ögondroppar, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller:
Tobramycin 3 mg
Dexametason 1 mg

Hjälpämne med känd effekt

1 ml suspension innehåller 0,1 mg bensalkoniumklorid

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Ögondroppar, suspension
Vit till benvit suspension

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Används för att förebygga och behandla inflammation och för att förebygga infektion i ögat efter gråstarrsoperation på vuxna och på barn som är minst 2 år gamla.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

En droppe instilleras i konjunktivalsäcken(arna) var 4 till 6 timme medan patienten är vaken. Under de första 24 - 48 timmarna kan doseringen ökas till en droppe varannan timme medan patienten är vaken. Behandlingen bör pågå i 14 dagar, men inte överskrida 24 dagar. Doseringsfrekvensen bör minskas gradvis vid förbättringar av de kliniska tecknen. Behandlingen ska dock inte upphöra för tidigt.

Äldre

Kliniska studier har visat, att dosjustering inte är nödvändig för äldre.

Pediatrisk population

Tobrasone kan användas på barn som är 2 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 2 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Användning vid nedsatt lever- och njurfunktion:

Tobrasone har inte studerats i dessa patientpopulationer.

Administreringssätt

Okulär användning.

Skaka flaskan väl före användning. För att undvika förorening av droppspetsen och suspensionen bör man undvika att vidröra ögonlocken, omgivande vävnad och andra ytor med flaskans droppspets. Håll flaskan ordentligt stängd när den inte används. Om säkerhetskragen är lös när locket har avlägsnats ska den tas bort innan produkten används.

Försiktig slutning av ögonlocket/ögonlocken och nasolakrimal ocklusion i minst 1 minut efter instillation rekommenderas. Detta kan reducera systemisk absorption av läkemedel som administreras i ögonen och leda till minskade systemiska biverkningar.

Vid samtidig terapi med andra ögonläkemedel bör de olika preparaten ges med ett intervall på 5 minuter. Ögonsalvor ska användas sist.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot tobramycin eller dexametason eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Herpes simplex-keratit.
- Vaccinia, varicella och andra virusinfektioner i kornea och konjunktiva.
- Mykobakteriella infektioner i ögat orsakade av (men inte begränsade till) syrafasta baciller såsom *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* eller *Mycobacterium avium*.
- Svampsjukdomar i ögonvävnad eller obehandlade parasitinfektioner i ögat.
- Obehandlad purulent ögoninfektion.

4.4 Varningar och försiktighet

Tobrasone är enbart avsett för användning som ögondroppar och **ej** för injektion eller oralt bruk.

Långvarigt bruk av topikala oftalmiska kortikosteroider (dvs. längre än den maximala durationen av de kliniska prövningarna [24 dagar]), kan orsaka okulär hypertension/glaukom med efterföljande skador på synnerven och nedsatt synskärpa och synfältsdefekter och kan även orsaka bildning av bakre subkapsulär katarakt.

Synrubbing

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Det rekommenderas att det intraokulära trycket kontrolleras ofta. Detta är särskilt viktigt för pediatrika patienter som behandlas med produkter som innehåller dexametason, eftersom risken för steroidinducerad okulär hypertension kan vara större för barn under 6 år och kan uppstå tidigare än en

steroidreaktion hos vuxna. Behandlingens frekvens och varaktighet bör noggrant övervägas, och det intraokulära trycket ska övervakas från starten av behandlingen, med hänsyn tagen till risken för tidigare och större steroidinducerade intraokulära tryckförhöjningar hos de pediatrika patienterna.

Risken för kortikosteroidinducerat förhöjt tryck i ögat och/eller kataraktbildning ökar för predisponerade patienter (t.ex. diabetiker).

Cushings syndrom och/eller binjuresuppression som är förknippat med systemisk absorption av okulärt administrerad dexametason kan uppkomma efter intensiv eller långtidsbehandling hos predisponerade patienter, inklusive inkluderat barn och patienter som behandlas med CYP3A4-hämmare (såsom ritonavir och kobistat). I dessa fall ska behandlingen sättas ut gradvis.

Långvarigt bruk kan även leda till sekundära ögoninfektioner beroende på försämrat immunförsvar. Kortikosteroider kan minska motståndskraften mot och underlätta etableringen av bakteriella, virala, fungösa eller parasitära infektioner och maskera de kliniska tecknen på infektion.

Överkänslighet mot topikalt administrerade aminoglykosider kan förekomma hos vissa patienter. Överkänslighetsreaktionernas svårighetsgrad kan variera från lokala effekter till generaliserade reaktioner såsom erytem, klåda, nässelutslag, hudutslag, anafylaxi, anafylaktoida reaktioner eller bullösa reaktioner. Om överkänslighet utvecklas under användningen av detta läkemedel, bör behandlingen avbrytas.

Korsöverkänslighet mot andra aminoglykosider kan uppkomma, och risken för att patienter som blir sensibiliserade mot topikalt tobramycin även kan vara känsliga för 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 rekommenderas vid samtidig användning av Tobrasone ögondroppar och systemiska aminoglykosider.

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

Svampinfektion bör misstänkas hos patienter med persistenta hornhinnesar. Om svampinfektion uppkommer bör behandlingen med kortikosteroider avbrytas.

Långvarig användning av antibiotika som t.ex. tobramycin kan leda till överväxt av icke-mottagliga organismer, inklusive svampar. Om superinfektion uppkommer ska lämplig behandling sättas in.

Topikala oftalmiska kortikosteroider kan försena läkningen av hornhinnesar. Det är även känt att topikala NSAID-preparat gör läkningen långsammare eller försenar läkningen. Samtidig användning av topikala NSAID-preparat och topikala steroider kan öka risken för läkningsproblem (se avsnitt 4.5).

Vid sjukdomar som orsakar förtunning av hornhinnan eller sklera, har det hänt att perforationer uppkommit vid användningen av topikala kortikosteroider.

Hjälpämnen

Bensalkoniumklorid, som används som konserveringsmedel i detta läkemedel, har rapporterats orsaka punktformig keratopati och/eller toxisk ulcerativ keratopati. Bensalkoniumklorid kan orsaka ögonirritation och missfärga mjuka kontaktlinser. Undvik kontakt med mjuka kontaktlinser.

Kontaktlinсанvändning rekommenderas inte under behandling av en okulär infektion eller inflammation. Om patienter tillåts att använda kontaktlinser måste de instrueras att ta ut linserna före instillation av Tobrasone och vänta minst 15 minuter innan linserna sätts in igen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kliniskt relevanta interaktioner har beskrivits vid topikal dosering i ögonen.

Samtidig användning av topikala steroider och topikala NSAID-preparat kan öka risken för problem med hornhinne­läkning.

Dexametason metaboliseras via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). CYP3A4-hämmare (såsom ritonavir och kobicistat), kan minska dexametasonclearance, vilket leder till ökade effekter och binjuresuppression/Cushings syndrom. Kombinationen ska undvikas förutom om nyttan uppväger den ökade risken för systemiska kortikosteroidbiverkningar; i detta fall ska patienter uppföljas för systemiska kortikosteroidbiverkningar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från topikal okulär användning av tobramycin och dexametason för gravida kvinnor. Tobramycin passerar placenta och går in i fostret efter intravenösa doser till gravida kvinnor. Tobramycin förväntas inte orsaka ototoxicitet på grund av exponering in utero. Långvarig eller upprepad kortikoidanvändning under graviditet har associerats med en ökad risk för intra-uterin tillväxtretardation. Spädbarn som fötts av mödrar som fått betydande doser av kortikosteroider under graviditeten bör observeras noga avseende tecken på hypoadrenalism.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter efter systemisk administrering av tobramycin och dexametason. Dessa effekter observerades vid exponeringar som var avsevärt högre än den maximala okulära dosen som ges till människor när produkten används av mödrar (se avsnitt 5.3).

Tobrasone rekommenderas inte under graviditet

Amning

Tobramycin utsöndras i bröstmjolk efter systemisk administrering. Det är okänt om dexametason utsöndras i bröstmjolk. Det är okänt om tobramycin och dexametason utsöndras i bröstmjolk efter topikal okulär administrering. Det är inte sannolikt att mängden tobramycin och dexametason skulle kunna detekteras i bröstmjolk eller kunna framkalla kliniska effekter hos spädbarnet efter topikal användning av produkten.

En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga studier har utförts för att utvärdera effekten av tobramycin på human eller animal fertilitet. Det finns begränsat med kliniska data för att utvärdera effekten av dexametason på manlig eller kvinnlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

Inga studier av effekterna på bilkörning eller användning av maskiner har utförts. Som med andra ögondroppar kan övergående dimsyn eller andra synstörningar påverka förmågan att köra bil eller använda maskiner. Om dimsyn uppstår bör patienten vänta med att framföra fordon eller använda maskiner tills synen klarnat.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

I kliniska studier på över 1 600 patienter gavs Tobrasone upp till sex gånger dagligen. Inga allvarliga ögonbiverkningar eller systemeffekter relaterade till Tobrasone eller beståndsdelarna i kombinationen rapporterades i de kliniska studierna. De vanligaste behandlingsrelaterade biverkningarna av Tobrasone var ögonsmärta, förhöjt intraokulärt tryck, ögonirritation (brännande känsla vid tillförelse) och ögonklåda vilka förekom hos mindre än 1 % av patienterna.

Biverkningslista i tabellform

Följande biverkningar har rapporterats med Tobrasone under de kliniska studierna eller efter marknadsföringen och klassificeras 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 ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningar presenteras inom varje frekvensgruppering efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	anafylaktisk reaktion, överkänslighet
Endokrina systemet	Ingen känd frekvens:	Cushings syndrom, binjuresuppression (se avsnitt 4.4)
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga Ingen känd frekvens	huvudvärk yrsel
Ögon	Mindre vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens	ögonsmärta, ögonklåda, okulär obehagskänsla, okulär hypertoni, konjunktivalt ödem, förhöjt intraokulärt tryck, ögonirritation keratit, ögonallergi, dimsyn (se även avsnitt 4.4), torra ögon, okulär hyperemi ögonlocksödem, ögonlockseryttem, mydriasis, ökat tårflöde
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	rinorré, laryngospasm
Magtarmkanalen	Sällsynta	dysgeusi

	Ingen känd frekvens	illamående, obehag i buken
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	erythema multiforme, utslag, svullet ansikte, klåda

Beskrivning av selekterade biverkningar

Följande biverkningar har observerats efter användning av dexametason ögondroppar, suspension:

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	huvudvärk
Ögon	Vanliga	ögonirritation*, okulär hyperemi*, ögonlockserytem, onormal känsla i ögat*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	postnasalt dropp

Följande biverkningar har observerats efter användning av tobramycin ögondroppar, lösning:

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Ögon	Vanliga	okulär hyperemi*, ögonsmärta*
	Mindre vanliga	ögonklåda*, obehag i ögat*, ögonallergi, ögonlocksödem*, konjunktivit*, bländning, ökad tårbildning*, keratit*

* Dessa biverkningar observerades även med Tobrasone efter godkännandet för försäljning.

Långvarigt bruk av topikala oftalmiska kortikosteroider kan leda till förhöjt intraokulärt tryck med skador på synnerven, nedsatt synskärpa och synfältsdefekter och kan även orsaka bildning av bakre subkapsulär katarakt och försenad sårsläkning.

På grund av kortikosteroidkomponenten finns det en ökad risk för perforation vid sjukdomar som ger upphov till förtunning av hornhinnan eller sklera, särskilt efter långvarig behandling (se avsnitt 4.4).

Utveckling av sekundär infektion har förekommit efter användningen av kombinationer som innehåller kortikosteroider och antimikrobiella medel. Svampinfektioner i hornhinnan är särskilt benägna att utvecklas i samband med långvarig applicering av steroider.

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

Känslighet mot topikalt administrerade aminoglykosider kan förekomma 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 till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

På grund av egenskaperna hos detta preparat förväntas inga toxiska effekter vid en okulär överdos av denna produkt, eller i händelse av oavsiktligt intag av innehållet i en flaska eller tub.

En topikal överdos av Tobrasone ögondroppar kan sköljas ut ur ögat med ljummet vatten.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinflammatoriska medel och antibiotika i kombination, kortikosteroider och antibiotika i kombination

ATC-kod: S01C A01

Dexametason:

Effekten av kortikosteroider för behandling av inflammationer i ögat är väletablerad. Kortikosteroider uppnår sin antiinflammatoriska effekt genom hämning av adhesionsmolekyler i vaskulära endotelceller, cyklooxygenas I eller II och cytokinuttryck. Effekten kulminerar i en minskning av proinflammatoriska mediatorer och hämning av adhesionen av cirkulerande leukocyter till det vaskulära endotelet. Detta medför att leukocyternas migrering in i inflammerad ögonvävnad hämmas. Dexametason har en kraftig antiinflammatorisk aktivitet med låg mineralkortikoideffekt jämfört med vissa andra steroider och är ett av de mest potenta antiinflammatoriska medlen.

Tobramycin:

Tobramycin är ett potent bredspektrumantibiotikum med snabb effekt. Tobramycin tillhör gruppen aminoglykosidantibiotika. Substansen utövar sin primära effekt på bakterieceller genom hämning av uppbyggnaden och syntesen av polypeptider på ribosomen. Tobramycin i denna kombination ger antibakteriellt skydd mot känsliga bakterier.

Följande MIC-värden, som skiljer känsliga från intermediärt känsliga organismer och intermediärt känsliga från resistenta organismer, föreslås: $S \leq 4 \mu\text{g/ml}$, $R \geq 8 \mu\text{g/ml}$. Prevalensen av resistens kan variera geografiskt och med tiden för utvalda bakteriearter, och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov bör expertis konsulteras när den lokala prevalensen av resistens är sådan, att nyttan av medlet kan ifrågasättas vid behandling av åtminstone vissa infektionstyper. Följande information ger bara en ungefärlig vägledning huruvida bakterier är känsliga för tobramycin i Tobrasone.

Brytpunktsdefinitionerna som klassificerar isolat som känsliga eller resistenta är av värde vid förutsägelse om den kliniska effekten av antibiotika som tillförs systemiskt. När antibiotika ges topiskt i höga koncentrationer vid infektionshärden är dock dessa brytpunktsdefinitioner inte alltid tillämpbara.

De flesta isolat som skulle klassificeras som resistenta enligt systemiska brytpunkter kan topikalt behandlas med framgång.

In vitro-studier har visat att tobramycin är aktivt mot de flesta stammar av vanliga patogener och vanliga hudbakterier enligt tabellen nedan:

Kategorier	Frekvens förvärvad resistens i Europa
<p>KÄNSLIGA ARTER</p> <p>Aeroba Grampositiva mikroorganismer <i>Corynebacterium</i> species 0-3 % <i>Staphylococcus aureus</i> Meticillin - S^a 0-3 % <i>Staphylococcus epidermidis</i> Meticillin - S^a 0-28 % Andra koagulasnegativa stafylokocker 0-40 %</p> <p>Aeroba Gramnegativa mikroorganismer <i>Acinetobacter</i> species 0 % <i>Citrobacter</i> species 0 % <i>Escherichia coli</i> 0 % <i>Enterobacter</i> species 0 % <i>Haemophilus influenzae</i> 0 % <i>Klebsiella</i> species 0 % <i>Moraxella</i> species 0 % <i>Proteus</i> species 0 % <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 0 %</p>	
<p>MODERAT KÄNSLIGA ARTER (intermediär känslighet <i>in vitro</i>)</p> <p>Aeroba Gramnegativa mikroorganismer <i>Serratia marcescens</i></p>	
<p>NATURLIGT RESISTENTA ARTER</p> <p>Aeroba Grampositiva mikroorganismer <i>Enterococcus</i> species <i>Staphylococcus aureus</i> Meticillin - R^a 50 – 70 % <i>Staphylococcus epidermidis</i> Meticillin - R^a 30 – 40 % <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i> species</p> <p>Aeroba Gramnegativa mikroorganismer <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p>Anaeroba mikroorganismer Strikt anaeroba bakterier</p> <p>Andra <i>Chlamydia</i> species <i>Mycoplasma</i> species <i>Rickettsia</i> species</p>	

^a Meticillinkänsliga (S), meticillinresistenta (R). Resistensfenotypen för betalaktamantibiotika (dvs. meticillin, penicillin) är inte relaterad till resistensfenotypen för aminoglykosider och ingen av dessa är besläktad med virulensfenotyperna. Vissa meticillinresistenta (R) stammar av *S. aureus* (MRSA) är känsliga för tobramycin (MIC: $S \leq 4$), men vissa stammar av meticillinkänsliga (S) *S. aureus* (MSSA) är å andra sidan resistenta mot tobramycin (MIC: $S \geq 8$).

Frekvensen meticillinresistens (R) kan vara upp till 50 % för stafylokocker i vissa europeiska länder.

Pediatrisk population

Tobrasones säkerhet och effekt hos barn har fastställts genom bred klinisk erfarenhet, men det finns enbart begränsade data tillgängliga. I en klinisk studie av Tobrasone-suspension för behandling av bakteriell konjunktivit behandlades 29 pediatriska patienter i åldrarna 1 till 17 år med 1 till 2 droppar Tobrasone var 4:e eller 6:e timme i 5 eller 7 dagar. I den här studien observerades inte skillnader i säkerhetsprofilen mellan vuxna och pediatriska patienter.

Annan information

Korsresistens mellan aminoglykosider (t.ex. gentamycin och tobramycin) beror på specificiteten av enzymmodifikationerna adenylyltransferas (ANT) och acetyltransferas (ACC). Korsresistensen varierar dock mellan aminoglykosidantibiotika beroende på specificiteten hos olika modifierande enzymer. Den vanligaste mekanismen för förvärvad resistens mot aminoglykosider är antibiotikainaktivering genom plasmid- och transposonkodade modifierande enzymer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Tobramycin:

Djurstudier har visat att tobramycin absorberas in i kornea efter tillförsel i ögondropparsform. Efter systemtillförsel till patienter med normal njurfunktion observerades en halveringstid i plasma på ungefär 2 timmar. Tobramycin utsöndras nästan helt via glomerulär filtration med låg eller försumbar metabolism. Plasmakoncentrationerna av tobramycin efter två dagars tillförsel i ögat av Tobrasone låg under detektionsgränsen hos de flesta försökspersonerna ($\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$).

Dexametason:

Efter tillförsel som ögondroppar absorberas dexametason in i ögat och maximala koncentrationer i kornea och kammarvätska uppnås inom 1-2 timmar. Halveringstiden i plasma för dexametason är cirka 3 timmar. Dexametason utsöndras huvudsakligen i form av metaboliter. Systemexponering för dexametason är låg efter topikal tillförsel av Tobrasone. De högsta plasmakoncentrationerna efter den sist tillförda topikala dosen varierade mellan 220 och 888 pg/ml (medelvärde $555 \pm 217 \text{ pg/ml}$) efter tillförsel av en droppe Tobrasone i varje öga fyra gånger per dag under två på varandra följande dagar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data tyder inte på några speciella risker för människa, baserat på gängse studier av topikal okulär toxicitet, gentoxicitet eller karcinogenicitet vid upprepad dosering av tobramycin och dexametason. Prekliniska studier med tobramycin och dexametason visade reproduktionseffekter och effekter på utveckling endast vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans vid kortvariga behandlingsomgångar med låg dos.

Tobramycin har inte visats inducera teratogenicitet hos råtta eller kanin. Okulär administrering av 0,1 % dexametason gav fosteranomalier hos kanin. Dexametason hade inga biverkningar på den kvinnliga fertiliteten i en preparerad råttmodell för korioniskt gonadotropin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat
Hydroxyetylcellulosa
Bensalkoniumklorid
Renat vatten
Natriumklorid
Natriumsulfat (anhydrat)
Svavelsyra för pH-justering och/eller
Natriumhydroxid för pH-justering
Tyloxapol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter första öppnandet av flaskan ska den sterila ögonsuspensionen användas inom 4 veckor.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml droppflaska av LDPE med en säkerhetsförslutning av polypropen.

Förpackningsstorlek: 1 x 5 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Finland Oy
Skogsjungfrugränden 10
FI-02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21022

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17.01.2006

Datum för den senaste förnyelsen: 30.04.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.08.2020