

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.

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 yli 2-vuotiaille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset

Yksi tippa sidekalvopussiin (sidekalvopusseihin) 4–6 tunnin välein valveillaoloaikana. 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.

Vanhukset

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

Lapset

Tobrasone-valmistetta voi käyttää yli 2-vuotiaille 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.

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 systeemisiiä 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 klinisissä 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 kestoä on harkittava tarkoin, ja silmänpainetta on tarkkailtava hoidon alusta lähtien ottaen huomioon aiemman ja suuremman steroidien aiheuttaman silmänpaineen nousun riskin.

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

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

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

Jotkut potilaat saattavat herkistyä paikallisesti annetuille aminoglykosideille. Yliherkkyysreaktioiden vaikusaste 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.

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 lisämunaistoiminnan lamaanumiseen/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. Tobramysiiniin 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 lisämunaisten 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 koneiden käyttökykyyn

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

Tutkimuksia valmisteen 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 yhdistelmävalmisteen aineosiin liittyneitä vakavia silmään kohdistuneita tai systeemisiä haittavaikutuksia. Tobrasone-valmisteen käytön yhteydessä yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat silmäkipu, silmänpaineen nousu, silmien ärsytys (kirkvely tippoja annosteltaessa) ja silmien kutina, joita esiintyi alle 1 prosentilla potilaista.

Haittavaikutusten yhteenveto

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu Tobrasone-valmisteen 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 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 Tuntematon	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 silmäluomen turvotus, silmäluomen punoitus, mydriaasi, lisääntynyt kyynelvuoto
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	erite nenästä, laryngospasmi
Ruoansulatuselimistö	Harvinainen Tuntematon	makuhäiriö pahoinvointi, vatsakipu
Iho ja ihonalainen kudos	Tuntematon	erythema multiforme, ihottuma, kasvojen turpoaminen, kutina

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Deksametasonin silmäsusension käytön yhteydessä on havaittu seuraavia haittavaikutuksia:

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

Tobramysiinisilmäluoksen 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 kehittyy 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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon 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-oksigenaasi 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 herkit mikrobit (S) kohtalaisen herkistä mikrobeista ja kohtalaisen herkit resistentistä (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 pitoisuusrajamääritelvät, 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

pitoisuusrajamääritykset 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 fenotyyppiin. 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 stafylokokeista.

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 seitsemän 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 Farmakokinetiikka

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 erityisohjeita.

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

13.08.2019