

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Toflacort 3 mg/ml + 1 mg/ml ögondroppar, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml suspension innehåller 3 mg tobramycin och 1 mg dexametason.

Hjälpämnen med känd effekt: innehåller bensalkoniumklorid 0,1 mg/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Ögondroppar, suspension

Mjölkvit suspension

pH: 5,2 - 6,1

Osmolalitet: 270 - 330 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Toflacort är avsett för reducering av intraokulär inflammation och bakteriell kontamination på ögats yta efter kataraktkirurgi hos vuxna och barn i åldern 2 år och äldre.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringssätt

Vuxna

En droppe instilleras i konjunktivalsäcken(arna) var 4 till 6 timme medan patienten är vaken. Under de första 24 till 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 skall dock inte upphöra för tidigt.

Äldre

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

Pediatrisk population

Tobramycin/dexametason kan användas på barn som är 2 år och äldre med samma dos som för vuxna. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1. Säkerhet och effekt för barn som är under 2 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Skaka flaskan väl före användning.

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.

Vid samtidig terapi med andra lokala ögonläkemedel bör de olika preparaten ges med ett intervall på 5 minuter.

Ögonsalvor ska användas sist.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Epitelial herpes simplexkeratit (dendritisk 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. Obehandlad purulent ögoninfektion.

4.4 Varningar och försiktighet

Toflacort är enbart avsedd för topikal användning och ej för injektion eller oralt bruk.

Långvarigt bruk av topikala oftalmiska kortikosteroider (dvs. längre än den maximala durationen av användning i kliniska prövningar [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.

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).

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar 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

Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av detta läkemedel till patienter med kända eller misstänkta neuromuskulära sjukdomar såsom myasthenia gravis eller Parkinsons sjukdom. Aminoglykosider kan förvärra muskelsvaghet på grund av deras potentiella effekt på neuromuskulär funktion.

Cushings syndrom och/eller binjuresuppression som är förknippat med systemisk absorption av okulärt administrerad dexametason kan uppkomma efter intensiv behandling eller långtidsbehandling av predisponerade patienter, inkluderat barn och patienter som behandlas med CYP3A4-hämmare (t.ex. ritonavir eller kobicistat). 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 eller fungösa infektioner och maskera de kliniska tecknen på infektion.

Överkänslighet mot topiskt administrerade aminoglykosider kan förekomma hos vissa patienter. 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.

Svampinfektion bör misstänkas hos patienter med persistenta hornhinnesor. 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 hornhinnesor. Det är även känt att topikala NSAID-preparat gör läkningen långsammare eller försenar den. 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.

Konserveringsmedlet i Toflacort, bensalkoniumklorid, har rapporterats orsaka ögonirritation, torra ögon och kan påverka tårfilmen och hornhinnan. Ska användas med försiktighet hos patienter med torra ögon och hos patienter med skadad hornhinna. Patienter ska monitoreras vid längre tids användning av läkemedlet. Bensalkoniumklorid kan tas upp av mjuka kontaktlinser och kan missfärga kontaktlinserna. Ta ut kontaktlinser innan du använder läkemedlet och vänta minst 15 minuter innan kontaktlinserna sätts in igen. Kontaktlinsanvändning rekommenderas inte under behandling av en okulär infektion eller inflammation. Om patienter tillåts att använda kontaktlinser måste de instrueras att ta ut linserna före installation och vänta minst 15 minuter innan linserna sätts in igen.

Pediatrisk population

Enligt begränsad data som finns tillgänglig är det ingen skillnad i biverkningsprofilen för bensalkoniumklorid hos barn jämfört med vuxna.

Generellt reagerar dock barns ögon kraftigare på stimuli än vuxnas ögon. Irritation kan påverka följsamheten för barn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Vid samtidig behandling med andra lokala ögonläkemedel, se avsnitt 4.2.

CYP3A4-hämmare (t.ex. ritonavir eller kobicistat): kan minska dexametasonclearance, vilket leder till ökade effekter och binjuresuppression/Cushings syndrom. Kombinationen ska undvikas om inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska kortikosteroidbiverkningar; i vilket fall patienter ska följas upp 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 i gravida kvinnor.

Tobramycin och kortikosteroider kan passera placanta. Efter okulär, topikal administrering förväntas de systemiska nivåerna dock vara låga.

Långvarig eller upprepad kortikoidanvändning under graviditet är associerats med en ökad risk för intra-uterin tillväxtretardation. När mödrar får betydande doser kortikosteroider under graviditeten, bör fostret övervakas med avseende på tecken på binjurebarksvikt. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som försiktighetsåtgärd, rekommenderas Toflacort inte under graviditet.

Amning

Det är inte känt om topikal tillförsel av kortikosteroider kan ge upphov till tillräcklig systemabsorption för att leda till mätbara kvantiteter i bröstmjolk. Toflacort bör inte användas under amning om inte den potentiella fördelen uppväger den potentiella risken.

Fertilitet

Inga studier har utförts för att utvärdera effekten av topikal okulär administrering av tobramycin/dexametason på human fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Även om inga specifika studier har utförts, har produkten med tanke på dess farmakodynamiska egenskaper, ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Som med andra ögondroppar, om övergående dimsyn uppstår vid installation, bör patienten vänta med att framföra fordon eller använda maskiner tills synen klarnat.

4.8 Biverkningar

I kliniska studier på över 1600 patienter gavs tobramycin/dexametason upp till sex gånger dagligen. Inga allvarliga ögonbiverkningar eller systemeffekter relaterade till de aktiva substanserna eller någon beståndsdel i produkten rapporterades. De vanligaste biverkningarna observerade under behandling med tobramycin/dexametason var ögonsmärta, förhöjt intraokulärt tryck, ögonirritation (brännande känsla efter installation) och ögonklåda vilka förekom hos mindre än 1 % av patienterna.

Följande biverkningar har rapporterats med tobramycin/dexametason under kliniska studier 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	överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	huvudvärk
	Ingen känd frekvens	yrsel

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Ögon	Mindre vanliga	ögonsmärta, ögonklåda, okulär obehagskänsla, okulär hypertoni, konjunktivalt ödem, förhöjt intraokulärt tryck, ögonirritation
	Sällsynta	keratit, ögonallergi, dimsyn, (Se även avsnitt 4.4) torra ögon, okulär hyperemi
	Ingen känd frekvens	ögonlocksödem, ögonlockseritem, 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	utslag, svullet ansikte, klåda

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

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Endokrina systemet	Ingen känd frekvens	Cushings syndrom, binjuresuppression (se avsnitt 4.4)
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	huvudvärk
Ögon	Vanliga	ögonirritation,* okulär hyperemi,* ögonlockseritem, onormal känsla i ögat*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	postnasalt dropp

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

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 tobramycin/dexametason 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 sårhäkning.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

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.

En topikal överdos av Toflacort kan sköljas ut ur ögat/ögonen med ljummet kranvatten.

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 förhindras. Dexametason har en kraftig antiinflammatorisk aktivitet med låg mineralkortikoideffekt jämfört med vissa andra steroider och är ett av de mest potenta antiinflammatoriska medlen.

Tobramycin

Verkningsmekanism

Tobramycin är ett potent aminoglykosid bredspektrumantibiotikum med snabb bakteriedödande effekt. Den 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 $> 8 \mu\text{g/ml}$). 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 kommer vara känsliga för tobramycin i tobramycin/dexametason.

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 topiskt behandlas med framgång.

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

Kategorier	Frekvens förvärvad resistens i Europa
KÄNSLIGA ARTER	
<i>Aeroba Grampositiva mikroorganismer</i>	
<i>Corynebacterium</i> species	0-3 %
<i>Staphylococcus aureus</i> Methicillin -S ^a	0-3 %
<i>Staphylococcus epidermidis</i> Methicillin -S ^a	0-28 %
Andra koagulasnegativa stafylokocker	0-40 %
<i>Aeroba Gramnegativa mikroorganismer</i>	
<i>Acinetobacter</i> species	0 %
<i>Citrobacter species</i>	
<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 %

MODERAT KÄNSLIGA ARTER (intermediär känslighet <i>in vitro</i>) <i>Aeroba Gramnegativa mikroorganismer</i> <i>Serratia marcescens</i>	
NATURLIGT RESISTENTA ARTER <i>Aeroba Grampositiva mikroorganismer</i> Enterococcus species <i>Staphylococcus aureus</i> Methicillin –R ^a <i>Staphylococcus epidermidis</i> Methicillin –R ^a <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i> species	50-70 % 30-40 %
<i>Aeroba Gramnegativa mikroorganismer</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
<i>Anaeroba mikroorganismer</i> Strikt anaeroba bakterier	
Andra <i>Chlamydia</i> species <i>Mycoplasma</i> species <i>Rickettsia</i> species	

^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<4), men vissa stammar av meticillinkänsliga (S) *S. aureus* (MSSA) är å andra sidan resistenta mot tobramycin (MIC: S>8).

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

Pediatrik population

Tobramycin/dexametason säkerhet och effekt hos barn har fastställts genom bred klinisk erfarenhet, men det finns enbart begränsade data tillgängliga. I en klinisk studie av tobramycin/dexametason-suspension för behandling av bakteriell konjunktivit behandlades 29 pediatrika patienter i åldrarna 1 till 17 år med 1 till 2 droppar tobramycin/dexametason var 4:e till 6:e timme i 5 till 7 dagar. I den här studien observerades inga skillnader i säkerhetsprofilen mellan vuxna och pediatrika 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 okulär administrering. 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 biotransformation. Plasmakoncentrationerna av tobramycin efter två dagars tillförsel av ögondroppar

innehållande tobramycin i ögat, låg under detektionsgränsen hos de flesta försökspersonerna ($\leq 0,25$ mikrogram/ml).

Dexametason

Efter okulär administrering absorberas dexametason in i ögat och maximala koncentrationer i kornea och kammарväska 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 Toftacort.

De högsta plasmakoncentrationerna av dexametason efter den sist tillförda topikala dosen varierade mellan 220 och 888 pg/ml (medelvärde 555 ± 217 pg/ml) efter tillförsel av en droppe innehållande kombinationen tobramycin (3 mg/ml) och dexametason (1 mg/ml) i varje öga fyra gånger per dag under två på varandra följande dagar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Konventionella djurstudier på topikal okulär toxicitet och genotoxicitet vid upprepad dosering, avslöjade inga biverkningar som inte redan är kända hos människor. Effekter i prekliniska reproduktions- och utvecklingstoxicitetsstudier med tobramycin och dexametason observerades endast vid doser som är väsentligt högre än den maximala dos som människor kommer att exponeras för efter okulär administrering. Okulär administrering med 0,1 % dexametason eller doser som är högre än den terapeutiska dosen resulterade dock i en högre incidens av fosteravvikelser hos kaniner och möss.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat
Hydroxietylcellulosa (E1525)
Bensalkoniumklorid
Vatten för injektionsvätskor
Natriumklorid
Natriumsulfat (E514)
Svavelsyra (E513) och/eller natriumhydroxid (E524) för pH-justering
Tyloxapol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år
Efter första öppnandet: Använd inom 4 veckor.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polyetenflaska med LDPE-spets och säkerhetsförseglad skruvkork i polypropen.
Förpackningsstorlek: en flaska innehåller 5 ml ögondroppar, suspension

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Blumont Ofta Trading Ltd
33 Old Railway Road
Birkirkara
BKR1617 Malta

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

43071

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2010-12-03

Datum för den senaste förnyelsen: 2015-09-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-05-21