



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TOBRAMICINA E DESAMETASONE DOC Generici 3 mg/ml + 1 mg/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flacone contiene:

Principi attivi: tobramicina 15,0 mg, desametasone sodio fosfato 6,58 mg (pari a desametasone 5 mg).

1 ml di collirio contiene:

Principi attivi: tobramicina 3 mg, desametasone sodio fosfato 1,316 mg (pari a desametasone 1 mg).

Eccipiente con effetti noti: benzalconio cloruro

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle infiammazioni oculari quando è necessario un corticosteroide e quando esista un'infezione oculare o il rischio di infezioni oculari negli adulti e nei bambini da due anni di età in poi.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Instillare 1 o 2 gocce 4-5 volte al giorno secondo prescrizione medica.

Per prevenire la contaminazione del contagocce e della soluzione, occorre evitare che le palpebre, le aree circostanti o altri superfici entrino in contatto con il contagocce. Il flacone deve essere tenuto ben chiuso quando non utilizzato.

Anziani

Gli studi clinici hanno mostrato che negli anziani non sono necessarie modifiche nella dose.

Popolazione pediatrica

TOBRAMICINA E DESAMETASONE DOC Generici può essere utilizzato nei bambini da due anni di età in poi alle stesse dosi previste per gli adulti. I dati attualmente disponibili sono descritti nel paragrafo 5.1. La sicurezza e l'efficacia nei bambini di età inferiore a due anni non sono state stabilite e non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Solo per uso oftalmico.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Cheratite da Herpes Simplex
- Vaiolo vaccino, varicella e altre infezioni virali della cornea o della congiuntiva
- Micosi dell'occhio
- Infezioni oculari da micobatteri (tubercolosi dell'occhio)
- Iperensione endoculare
- Oftalmie purulente acute, congiuntiviti purulente e blefariti purulente ed erpetiche che possono essere mascherate o aggravate da corticosteroidi
- Orzaio

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

- In alcuni pazienti può verificarsi sensibilizzazione agli antibiotici aminoglicosidici somministrati per via topica. Se durante l'uso di questo medicinale si sviluppa ipersensibilità, il trattamento deve essere sospeso.
- Si può verificare ipersensibilità crociata ad altri aminoglicosidi, pertanto deve essere presa in considerazione la possibilità che i pazienti sensibilizzati alla tobramicina somministrata per via topica possano risultare sensibili anche ad altri aminoglicosidi somministrati per via topica e/o sistemica.
- In pazienti trattati con terapia aminoglicosidica sistemica si sono verificate reazioni avverse gravi come neurotossicità, ototossicità e nefrotossicità. Si consiglia cautela quando TOBRAMICINA E DESAMETASONE DOC Generici è somministrato in concomitanza a terapia aminoglicosidica sistemica.
- L'uso prolungato di corticosteroidi per uso topico oftalmico può causare ipertensione oculare e/o glaucoma con danno al nervo ottico, riduzione dell'acuità visiva e difetti del campo visivo, e formazione di cataratta sub-capsulare posteriore. Nei pazienti in terapia oftalmica prolungata con corticosteroidi, la pressione intraoculare deve essere controllata regolarmente e frequentemente. Ciò è particolarmente importante nei pazienti pediatrici trattati con prodotti contenenti desametasone, poiché il rischio di ipertensione oculare indotta da corticosteroidi può essere maggiore nei bambini al di

sotto dei sei anni e può manifestarsi prima di quando si manifesta la risposta agli steroidi negli adulti. La frequenza e la durata del trattamento devono essere attentamente valutate, e la pressione intraoculare (IOP) deve essere monitorata dall'inizio del trattamento, considerando che il rischio di un aumento della IOP indotto da corticosteroidi è maggiore e si manifesta più precocemente nei pazienti pediatrici.

Il rischio di innalzamento della pressione intraoculare indotta da corticosteroidi e/o della formazione di cataratta, è aumentato in pazienti predisposti (ad esempio pazienti diabetici).

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

- I corticosteroidi possono ridurre la resistenza alle infezioni batteriche, virali o fungine e favorirne lo sviluppo, e possono mascherare i segni clinici di infezione.

- In pazienti con ulcera corneale persistente si deve sospettare una micosi. Se si verifica una micosi, la terapia con corticosteroidi deve essere interrotta.

- L'uso prolungato di antibiotici come la tobramicina può indurre una crescita anomala di organismi non sensibili, inclusi i funghi. Se si verifica una sovrainfezione, è necessario instaurare una terapia adeguata.

- E' noto che nelle malattie che provocano assottigliamento della cornea o della sclera, con l'uso di corticosteroidi topici si può verificare perforazione.

- I corticosteroidi per uso topico oftalmico possono rallentare la guarigione delle ferite della cornea. E' noto che anche i FANS per uso topico rallentano o ritardano la guarigione. L'uso concomitante di FANS per uso topico e corticosteroidi per uso topico può potenzialmente aumentare i problemi di guarigione delle ferite (vedere paragrafo 4.5).

- Sindrome di Cushing e/o soppressione surrenalica associate con l'assorbimento sistemico di desametasone oculare possono verificarsi dopo terapia intensiva o continuata per lunghi periodi in pazienti predisposti, compresi bambini e pazienti trattati con inibitori del CYP3A4 (compresi ritonavir e cobicistat). In questi casi, il trattamento dovrebbe essere sospeso progressivamente.

- Si raccomanda di non indossare lenti a contatto durante il trattamento di un'inflammatione o di un'infezione oculare.

- TOBRAMICINA E DESAMETASONE DOC Generici contiene benzalconio cloruro, che può causare irritazione dell'occhio e di cui è nota la capacità di decolorare le lenti a contatto morbide.

- Evitare il contatto con lenti a contatto morbide. Nel caso i pazienti siano autorizzati ad indossare lenti a contatto, si deve dare loro istruzione di toglierle prima della somministrazione di TOBRAMICINA E DESAMETASONE DOC Generici collirio e di attendere almeno 15 minuti dopo l'instillazione della dose prima di reinserirle.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso concomitante di corticosteroidi per uso topico e di FANS per uso topico può potenzialmente aumentare i problemi di guarigione delle ferite corneali.

Gli inibitori del CYP3A4 (compresi ritonavir e cobicistat) possono diminuire la clearance del desametasone con conseguente aumento degli effetti e della soppressione surrenalica/sindrome di Cushing. La combinazione dovrebbe essere evitata a meno che il beneficio non superi il rischio degli effetti collaterali sistemici dei corticosteroidi, in questo caso i pazienti dovrebbero essere monitorati per gli effetti sistemici dei corticosteroidi.

Se si sta utilizzando più di un medicinale per uso topico oculare, lasciar passare almeno 5 minuti tra l'instillazione di ogni medicinale. L'unguento oftalmico deve essere utilizzato per ultimo.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non sono stati effettuati studi per valutare l'effetto sulla fertilità umana della somministrazione topica oculare dell'associazione di tobramicina e desametasone.

Gravidanza

I dati relativi all'uso topico oculare di tobramicina o desametasone in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi negli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva in seguito a somministrazione sistemica di corticosteroidi e tobramicina.

TOBRAMICINA E DESAMETASONE DOC Generici non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se la tobramicina o il desametasone per uso topico oftalmico siano escreti nel latte materno. I corticosteroidi e la tobramicina sono escreti nel latte materno dopo somministrazione sistemica. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con TOBRAMICINA E DESAMETASONE DOC Generici tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

TOBRAMICINA E DESAMETASONE DOC Generici non altera o altera in modo transitorio la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. L'offuscamento transitorio della visione o altri disturbi visivi possono influenzare la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Se si manifesta un offuscamento della visione dopo l'instillazione, il paziente deve attendere che la visione torni chiara prima di guidare veicoli e usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse elencate nella tabella sottostante sono state riportate durante gli studi clinici o durante l'esperienza post-marketing con l'associazione di tobramicina e desametasone e sono classificate secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$,

<1/1.000) molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere valutata sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Patologie del sistema immunitario	<i>Non nota</i> : ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	<i>Non comune</i> : cefalea <i>Non nota</i> : capogiro
Patologie dell'occhio	<i>Non comune</i> : aumento della pressione intraoculare ipertensione dell'occhio, dolore oculare, prurito oculare, fastidio oculare, irritazione dell'occhio <i>Raro</i> : edema congiuntivale, pressione intraoculare aumentata, cheratite, allergia oculare, visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4), occhio secco, iperemia oculare <i>Non nota</i> : edema delle palpebre, eritema delle palpebre, midriasi, aumento della lacrimazione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<i>Non comune</i> : rinorrea, laringospasmo
Patologie gastrointestinali	<i>Raro</i> : disgeusia <i>Non nota</i> : nausea, fastidio addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Non nota</i> : eruzione cutanea, tumefazione del viso, prurito
Disturbi endocrini	<i>Non nota</i> : sindrome di Cushing, soppressione surrenalica (vedere paragrafo 4.4)

Descrizione degli eventi avversi evidenziati

L'uso prolungato di corticosteroidi per via topica oftalmica può causare l'aumento della pressione intraoculare con danno del nervo ottico, riduzione dell'acuità visiva e difetti del campo visivo, formazione di cataratta subcapsulare e ritardo della guarigione delle ferite (vedere paragrafo 4.4).

A causa della presenza del corticosteroide, nei disturbi che provocano assottigliamento della cornea o della sclera sussiste un maggiore rischio di perforazione, soprattutto dopo trattamento prolungato (vedere paragrafo 4.4).

In seguito all'uso di combinazioni contenenti corticosteroidi e antimicrobici, si è verificato lo sviluppo di infezioni secondarie. L'applicazione a lungo termine di corticosteroidi può facilitare lo sviluppo di infezioni fungine della cornea (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti trattati con tobramicina per via sistemica si sono verificate reazioni avverse gravi come neurotossicità, ototossicità e nefrotossicità (vedere paragrafo 4.4).

In alcuni pazienti può verificarsi sensibilizzazione agli antibiotici aminoglicosidici somministrati per via topica (vedere paragrafo 4.4).

In alcuni pazienti con danni significativi alla cornea sono stati riportati molto raramente casi di calcificazione della cornea in associazione all'uso di colliri contenenti fosfato.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9. Sovradosaggio

A causa delle caratteristiche di questo medicinale, non sono attesi effetti tossici in caso di sovradosaggio oftalmico o di ingestione accidentale di un intero flacone di collirio o di un tubo di unguento.

Un sovradosaggio topico di TOBRAMICINA E DESAMETASONE DOC Generici può essere sciacquato dagli occhi con acqua del rubinetto tiepida.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: corticosteroidi ed antimicrobici in associazione.

Codice ATC: S01CA01

Meccanismo d'azione

TOBRAMICINA E DESAMETASONE DOC Generici contiene tobramicina, un antibiotico aminoglicosidico a rapida azione battericida. Esso esercita il suo effetto primario sulle cellule batteriche inibendo la sintesi e l'assemblaggio dei peptidi nel ribosoma.

Meccanismo di resistenza

La resistenza alla tobramicina si sviluppa attraverso diversi meccanismi che comprendono: 1) alterazioni della subunità ribosomiale nella cellula batterica; 2) interferenza con il trasporto della tobramicina all'interno della cellula; 3) inattivazione della tobramicina tramite un insieme di enzimi adenilici, fosforilici e acetilici.

L'informazione genetica per la produzione di enzimi inattivanti può essere trasportata sui cromosomi batterici o su plasmidi. Può verificarsi resistenza crociata con altri aminoglicosidi.

Breakpoints

I breakpoints e lo spettro in vitro di seguito riportati sono basati sull'uso sistemico.

Questi breakpoints possono non essere applicabili all'uso topico oculare del medicinale perché localmente si ottengono concentrazioni più elevate e le caratteristiche fisico/chimiche possono influenzare l'attività del farmaco nella sede di somministrazione. In accordo a quanto stabilito dal Comitato europeo sui test di suscettibilità antimicrobica, per la tobramicina sono definiti i seguenti breakpoints:

- *Enterobacteriaceae* S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l
- *Pseudomonas spp.* S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l
- *Acinetobacter spp.* S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l
- *Staphylococcus spp.* S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l
- *Non specie-correlato* S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l

Le informazioni elencate sotto forniscono solo una guida approssimativa circa la probabilità che i microorganismi siano suscettibili alla tobramicina presente in TOBRAMICINA E DESAMETASONE DOC Generici. Vengono qui riportate le specie batteriche che sono state riscontrate in infezioni dell'occhio esterno come le congiuntiviti.

La prevalenza di resistenza acquisita per le specie individuate può variare geograficamente e nel tempo; sono pertanto auspicabili informazioni locali sulla resistenza, specialmente durante il trattamento di gravi infezioni. Secondo le necessità, ricorrere al consiglio di un esperto nel caso in cui la prevalenza di resistenza locale sia tale da rendere discutibile l'utilità della tobramicina in almeno qualche tipo di infezione.

SPECIE COMUNEMENTE SUSCETTIBILI

Microorganismi Aerobi Gram-positivi

Bacillus megaterium
Bacillus pumilus
Corynebacterium accolens
Corynebacterium bovis
Corynebacterium macginleyi
Corynebacterium pseudodiphtheriticum
Kocuria kristinae
Staphylococcus aureus (suscettibile alla meticillina – MSSA)
Staphylococcus haemolyticus (suscettibile alla meticillina - MSSH)

Microorganismi Aerobi Gram-negativi

Acinetobacter junii
Acinetobacter ursingii
Citrobacter koseri
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Moraxella osloensis
Morganella morganii
Neisseria perflava
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia liquifaciens

SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUO' ESSERE UN PROBLEMA

Acinetobacter baumannii
Bacillus cereus
Bacillus thuringiensis
Kocuria rhizophila
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus (resistente alla meticillina –MRSH)
Staphylococcus aureus (resistente alla meticillina– MRSA)
Staphylococcus, altre specie coagulasi negative
Serratia marcescens

ORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI

Microorganismi Aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecalis
Streptococcus mitis
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus sanguis

Microorganismi Aerobi Gram-negativi

Chryseobacterium indologenes
Haemophilus influenzae
Stenotrophomonas maltophilia

Batteri Anaerobi

Propionibacterium acnes

Il desametasone è un corticosteroide moderatamente potente, che ha una buona penetrazione nel tessuto oculare. I corticosteroidi hanno proprietà sia antinfiammatorie che vasocostrittive. Essi sopprimono la risposta infiammatoria e i sintomi associati a vari disturbi senza fondamentalmente curare i disturbi stessi.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia dell'associazione di tobramicina e desametasone nei bambini è stata stabilita sulla base dell'estesa esperienza clinica, ma sono disponibili solo dati limitati.

In uno studio clinico con l'associazione di tobramicina e desametasone utilizzata come collirio nel trattamento della congiuntivite batterica, 29 pazienti pediatrici, di età compresa tra 1 e 17 anni, sono stati trattati con 1 o 2 gocce di tobramicina/desametasone ogni 4 o 6 ore per 5 o 7 giorni. In questo studio non sono state osservate differenze tra gli adulti e i pazienti pediatrici nel profilo di sicurezza.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

TOBRAMICINA E DESAMETASONE DOC Generici è somministrato direttamente nel sacco congiuntivale.

Studi di biodisponibilità del coniglio dimostrano che, in seguito a somministrazione topica oculare, la tobramicina viene assorbita nella cornea e il desametasone nella cornea e nell'umore acqueo.

L'efficacia e la sicurezza dell'associazione di tobramicina e desametasone in forma di collirio e unguento è stata dimostrata in seguito a somministrazione topica oculare ripetuta nel coniglio per un mese e nella scimmia per tre mesi. Da questi studi è emerso che l'associazione di tobramicina e desametasone in forma di collirio e unguento non possiede potere irritante nel coniglio e nella scimmia quando trattati, per via topica, secondo il regime previsto per l'uomo.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tobramicina: studi sull'animale hanno dimostrato che la tobramicina ha un profilo tossicologico qualitativamente simile a quello della gentamicina con effetti collaterali meno gravi. Non si è riscontrata tossicità oculare grave nel coniglio e nell'uomo sia dopo somministrazione topica oculare che dopo iniezione subcongiuntivale, sia in occhi sani che in occhi con cheratite indotta.

Desametasone: la tossicità del desametasone è ben documentata in letteratura. Come tutti i corticosteroidi, quando somministrato per via sistemica ad alte dosi, il desametasone inibisce l'attività della ghiandola pituitaria, alterazioni elettrolitiche, iperglicemia e glicosuria, aumento di rischio di infezione, ulcera peptica, sindrome di Cushing, cataratta subcapsulare posteriore.

Sulla base della concentrazione di desametasone presente in TOBRAMICINA E DESAMETASONE DOC Generici (0,1%), della frequenza di somministrazione e del dosaggio ci si aspetta una bassa incidenza di effetti sistemici in seguito all'uso clinico del prodotto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Tyloxapol, benzalconio cloruro, disodio edetato, sodio solfato, sodio cloruro, acido solforico (per aggiustare il pH), acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

Il componente tyloxapol è incompatibile con la tetraciclina.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna precauzione particolare per la conservazione.

Il prodotto non deve essere usato oltre 28 giorni dopo la prima apertura del contenitore.

Non usare dopo la data di scadenza.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flacone contagocce da 5 ml in polietilene a bassa densità.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici Srl - Via Turati 40 - 20121 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043354012 - 3 mg/ml + 1 mg/ml collirio, soluzione - flacone contagocce da 5 ml in LDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:

Agosto 2015

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Ottobre 2017