



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IPOKIMA 3mg/ml + 1 mg/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene:

Principi attivi: netilmicina solfato equivalente a 3 mg di netilmicina e desametasone sodio fosfato equivalente a 1 mg di desametasone.

Eccipienti con effetto noto (prodotto multidose): benzalconio cloruro 0,05 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

IPOKIMA è indicato negli stati infiammatori del segmento anteriore dell'occhio, post-operatori e non, in presenza o a rischio di infezione batterica.

Quando si prescrive IPOKIMA, occorre tenere in considerazione le linee guida ufficiali per l'uso appropriato di agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Solo per uso oftalmico.

Adulti (compresi gli anziani)

Instillare nel sacco congiuntivale dell'occhio affetto, una goccia di collirio 4 volte al giorno o secondo prescrizione medica.

Quando si utilizza l'occlusione nasolacrimale o la chiusura delle palpebre per 2 minuti, l'assorbimento sistemico è ridotto. Questo può comportare una diminuzione degli effetti collaterali sistemici e un aumento dell'attività locale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di IPOKIMA in bambini e adolescenti con meno di 18 anni di età non è stata ancora stabilita.

Non ci sono dati disponibili.

Nei pazienti pediatrici il prodotto deve essere somministrato solo dopo una attenta valutazione rischio-beneficio e sotto stretto controllo medico.

Modo di somministrazione

Contenitore multidose

Assicurarsi che il flacone sia integro prima dell'uso.

1. Lavarsi le mani e mettersi seduti o in posizione comoda.
2. Rimuovere il tappo con una leggera rotazione.
3. Inclinare la testa all'indietro.
4. Tirare delicatamente con le dita verso il basso la palpebra inferiore dell'occhio interessato.
5. Capovolgere il flacone e posizionare la punta del flacone vicino all'occhio, ma senza toccarlo. Non toccare l'occhio o la palpebra con la punta del contagocce.
6. Premere delicatamente il flacone in modo da somministrare solo una goccia, quindi rilasciare la palpebra inferiore.
7. Chiudere l'occhio e premere un dito contro l'angolo dell'occhio interessato vicino al naso. Tenere premuto per 2 minuti.
8. Ripetere nell'altro occhio secondo prescrizione medica.
9. Richiudere il flacone subito dopo l'uso.

Contenitore monodose

Assicurarsi che il contenitore monodose sia integro prima dell'uso.

1. Lavarsi le mani e mettersi seduti o in posizione comoda.
2. Rimuovere una fiala dallo strip e svitare il tappo con una leggera rotazione.
3. Inclinare la testa all'indietro.
4. Tirare delicatamente con le dita verso il basso la palpebra inferiore dell'occhio interessato.
5. Capovolgere il contenitore monodose e posizionare la punta del contenitore monodose vicino all'occhio, ma senza toccarlo.
Non toccare l'occhio o la palpebra con la punta del contenitore monodose.
6. Premere il contenitore monodose in modo da somministrare solo una goccia, quindi rilasciare la palpebra inferiore.

7. Chiudere l'occhio e premere un dito contro l'angolo dell'occhio interessato vicino al naso. Tenere premuto per 2 minuti.
8. Ripetere nell'altro occhio secondo prescrizione medica.
9. Gettare via la fiala e l'eventuale contenuto rimanente.

IPOKIMA collirio monodose deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura.

Dopo la somministrazione, il contenitore monodose e il contenuto non utilizzato devono essere eliminati.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Se si indossano le lenti a contatto, queste devono essere rimosse prima dell'instillazione del collirio multidose e possono essere riapplicate dopo 15 minuti (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti devono essere informati che il collirio, se maneggiato in modo errato, può essere contaminato da batteri che possono determinare infezioni oculari. L'utilizzo di collirio contaminato può determinare lesioni oculari gravi e conseguente perdita della vista.

Se si utilizza più di un farmaco oftalmico topico, questi devono essere somministrati ad almeno dieci minuti l'uno dall'altro.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi, agli antibiotici aminoglicosidici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Il prodotto contiene corticosteroidi e quindi è controindicato in pazienti affetti da:

- 1) ipertensione intraoculare,
- 2) cheratite erpetica o altre infezioni oculari causate da Herpes simplex,
- 3) malattie virali della cornea e della congiuntiva,
- 4) infezioni fungine dell'occhio,
- 5) infezioni oculari da micobatteri.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

IPOKIMA è per esclusivo uso oftalmico e non deve essere somministrato per via orale, per via sottocongiuntivale o introdotto in camera anteriore.

In occasione di trattamenti protratti oltre i 15 giorni è opportuno controllare regolarmente la pressione intraoculare.

L'uso prolungato potrebbe determinare ipertensione oculare/glaucoma con conseguente danno del nervo ottico e difetti dell'acuità visiva e del campo visivo.

L'uso prolungato di corticosteroidi potrebbe causare:

- 1) insorgenza di cataratta subcapsulare posteriore,
- 2) ritardata cicatrizzazione delle ferite,
- 3) riduzione delle capacità immunitarie con conseguente aumento del rischio di infezioni oculari secondarie, in particolare di natura micotica o virale.

Nelle infezioni purulente dell'occhio la somministrazione di corticosteroidi può mascherare o aggravare l'infezione. Nelle patologie che provocano assottigliamento della cornea o della sclera è stato riportato che l'uso di corticosteroidi topici può provocare la perforazione corneale o sclerale.

In alcuni pazienti può verificarsi ipersensibilità agli aminoglicosidi per uso topico. Se questa si verifica, interrompere l'uso. Questo prodotto contiene desametasone e deve essere usato con cautela nei pazienti con glaucoma e deve essere considerato con attenzione nei pazienti con una storia familiare di questa malattia.

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 CYP 3A4 (compresi ritonavir e cobicistat). In questi casi, il trattamento dovrebbe essere sospeso progressivamente.

Questo prodotto contiene fosfati che possono portare a depositi corneali o opacità corneale, quando somministrato per via topica. Deve essere usato con cautela nei pazienti con cornea compromessa e nei casi in cui il paziente è sottoposto a terapia multipla con altri farmaci oculari contenenti fosfato (vedere paragrafo 4.5).

Nel caso in cui, entro pochi giorni, non si ottenessero miglioramenti del quadro clinico o se si verificassero fenomeni di ipersensibilità o di irritazione, occorre sospendere il trattamento e ricorrere ad una terapia adeguata.

IPOKIMA collirio multidose contiene benzalconio cloruro, che è comunemente utilizzato come conservante nei prodotti oftalmici.

È stato riportato che il benzalconio cloruro può causare cheratopatia puntata e/o cheratopatia tossico ulcerativa e irritazione oculare. Un attento monitoraggio è richiesto nel caso di uso frequente o prolungato di IPOKIMA, o in condizioni in cui è compromessa la cornea.

È opportuno procedere a regolari controlli in caso di uso di IPOKIMA collirio multidose in pazienti con pregresse anomalie corneali, oppure utilizzare IPOKIMA collirio monodose senza conservante.

Uso di lenti a contatto

IPOKIMA collirio multidose contiene benzalconio cloruro, che è noto scolorire le lenti a contatto morbide.

Le lenti a contatto morbide possono inoltre assorbire il benzalconio cloruro e devono essere rimosse prima di somministrare IPOKIMA collirio multidose, ma possono essere riapplicate dopo 15 minuti (vedere paragrafo 4.2).

Se necessario, è possibile considerare l'uso contemporaneo di IPOKIMA in contenitori monodose senza conservante e di lenti a contatto morbide.

Popolazione pediatrica

IPOKIMA non è raccomandato per l'uso nei bambini e negli adolescenti (vedere paragrafo 4.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione con IPOKIMA.

Di seguito sono riportate informazioni su ciascuno dei componenti attivi.

Netilmicina:

Non sono state segnalate interazioni farmacologiche significative con l'uso della netilmicina in collirio.

La contemporanea somministrazione di altri antibiotici potenzialmente nefrotossici ed ototossici (anche topica, specie se intracavitaria) può accrescere il rischio di tali effetti.

È stato riferito un aumento della nefrotossicità potenziale di alcuni aminoglicosidi a seguito della somministrazione successiva o contemporanea di altre sostanze potenzialmente nefrotossiche, quali cisplatino, polimixina B, colistina, viomicina, streptomina, vancomicina, altri aminoglicosidi ed alcune cefalosporine (cefaloridina) o di diuretici potenti quali l'acido etacrinico e la furosemide per le ripercussioni sul rene.

La somministrazione contemporanea o successiva di questi farmaci con netilmicina deve essere evitata.

In vitro, l'associazione di un aminoglicoside con un antibiotico beta-lattamico (penicilline o cefalosporine) può causare una reciproca e significativa inattivazione. Anche quando un antibiotico aminoglicosidico ed uno penicillino-simile sono stati somministrati attraverso due vie differenti, è stata riportata una riduzione dell'emivita o dei livelli plasmatici dell'aminoglicoside in pazienti con insufficienza renale ed in alcuni pazienti con funzionalità renale normale.

Desametasone:

In pazienti predisposti al glaucoma acuto ad angolo chiuso, il rischio di aumento della pressione intraoculare associato ad una prolungata terapia con corticosteroidi può verificarsi con maggiore probabilità con l'uso concomitante di farmaci anticolinergici, in particolare atropina e composti correlati.

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.

Il rischio di depositi corneali o di opacità della cornea può verificarsi con maggiore probabilità in pazienti con cornea compromessa in politerapia con altri farmaci oculari contenenti fosfato.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Uso in gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sulla sicurezza d'impiego di IPOKIMA in donne in gravidanza.

Studi sull'animale hanno dimostrato attività teratogena del desametasone.

È preferibile evitare l'uso di IPOKIMA durante la gravidanza.

Allattamento

Non ci sono informazioni sufficienti sull'escrezione di desametasone o netilmicina o dei loro metaboliti nel latte materno dopo somministrazione oculare.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

IPOKIMA non dovrebbe essere usato durante l'allattamento.

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

IPOKIMA influisce moderatamente sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

L'instillazione del collirio può causare un annebbiamento transitorio della vista.

Fino a quando questo non si è risolto, i pazienti non devono guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

Patologie dell'occhio

Aumento della pressione intraoculare (dopo 15-20 giorni di applicazione topica in pazienti predisposti o glaucomatosi), formazione di cataratta subcapsulare posteriore, sviluppo o aggravamento di infezioni da Herpes simplex o fungine, ritardo della cicatrizzazione.

Disturbi del sistema immunitario

Ipersensibilità oculare: iperemia congiuntivale, bruciore, prurito.

Disturbi endocrini

Sindrome di Cushing, soppressione surrenalica (vedere paragrafo 4.4).

Molto raramente sono stati riportati casi di calcificazione della cornea in associazione all'impiego di colliri contenenti fosfati in alcuni pazienti con danno significativo delle cornee.

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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

Nel caso che venga ingerito l'intero contenuto di un contenitore multidose di IPOKIMA (contenente 5 mg di desametasone) si potrebbero verificare degli effetti indesiderati. In questo caso consultare immediatamente il proprio medico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antinfiammatori e antifettivi in associazione, corticosteroidi e antiinfettivi in associazione, Codice ATC: S01CA01

IPOKIMA contiene due principi attivi: desametasone e netilmicina.

Desametasone:

- Meccanismo d'azione

Il desametasone è un corticosteroide dotato di una intensa attività antiinfiammatoria pari a 25 volte quella dell'idrocortisone. Come tutti i corticosteroidi agisce principalmente attraverso l'inibizione del rilascio dell'acido arachidonico, che è il principale precursore dei più importanti mediatori del processo flogistico, come prostaglandine e leucotrieni.

L'efficacia del desametasone per il trattamento di condizioni infiammatorie dell'occhio è consolidata.

- Effetti farmacodinamici

L'effetto antinfiammatorio dei corticosteroidi si esplica attraverso la soppressione delle molecole di adesione vascolari delle cellule endoteliali e dell'espressione delle citochine. Questo determina una ridotta espressione dei mediatori pro-infiammatori e la soppressione dell'adesione di leucociti circolanti all'endotelio vascolare, impedendo la loro migrazione nei tessuti infiammati oculari.

Il desametasone è caratterizzato da una marcata attività antiinfiammatoria ed una ridotta attività mineralcorticoide rispetto ad alcuni altri steroidi, ed è uno dei più potenti agenti antinfiammatori.

Netilmicina:

- Meccanismo d'azione

La netilmicina è un potente antibiotico aminoglicosidico ad ampio spettro con rapido effetto battericida. Essa esercita il suo effetto principale interferendo con la sintesi e l'assemblaggio delle proteine della cellula batterica a livello della subunità 30S.

In questa combinazione la netilmicina offre una protezione antibatterica contro i batteri sensibili.

- Effetti farmacodinamici

La tabella 1 fornisce le MIC al breakpoint, distinguendo tra organismi sensibili e organismi resistenti, sulla base di dati EUCAST.

La prevalenza della resistenza può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate e sono auspicabili informazioni sulla resistenza locale, in particolare quando si trattano infezioni gravi. Se necessario, quando la prevalenza locale della resistenza è tale che l'utilità dell'agente in alcuni tipi di infezione è dubbia, si consiglia di rivolgersi ad esperti. Le seguenti informazioni forniscono solo una guida approssimativa sulle probabilità che i batteri siano sensibili alla netilmicina presente in IPOKIMA.

Le definizioni al breakpoint che classificano gli isolati come sensibili o resistenti sono utili nel predire l'efficacia clinica degli antibiotici che vengono somministrati per via sistemica. Tuttavia, quando l'antibiotico viene somministrato topicamente in concentrazioni molto elevate direttamente sul sito di infezione, le definizioni al breakpoint non sono applicabili. La maggior parte degli isolati che sarebbero classificati come resistenti al breakpoint sistemico sono trattati con successo per via topica.

In alcuni Paesi europei, la frequenza di resistenza complessiva agli aminoglicosidi può raggiungere il 50% di tutti gli stafilococchi.

Tabella 1 MIC Breakpoint clinici specie-correlati (EUCAST 2012)

Microorganismi	MIC breakpoint clinici (mg/l)		
	S (≤)	R (≥)	ECOFF
<i>Enterobacteriaceae</i>	2	4	2
<i>Pseudomonas</i>	4	4	4

<i>Acinetobacter</i>	4	4	NR
<i>Staphylococcus</i>	1	1	1
<i>Staphylococcus</i> , coagulase negative	1	1	NR
<i>Enterococcus</i>	IE	IE	NR
<i>Streptococcus A, B, C and G</i>	NR	NR	NR
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	NR	NR	NR
<i>Viridans Streptococci</i>	NR	NR	NR
<i>Haemophilus influenzae</i>	IE	IE	NR
<i>Moraxella catarrhalis</i>	IE	IE	NR
<i>Neisseria gonorrhoea</i>	NR	NR	NR
<i>Neisseria meningitidis</i>	NR	NR	NR
Anaerobi Gram-positivi eccetto <i>Clostridium difficile</i>	NR	NR	NR
Anaerobi Gram-negativi	NR	NR	NR
Breakpoint non specie-correlati	2	4	NR

Note: S= Sensibile. R = Resistente. ECOFF = Valore cut-off comune epidemiologico per la sorveglianza della resistenza. IE= Mancanza di evidenza sufficiente che la specie in questione sia un buon target per la terapia con questo farmaco. NR = Non Riportato.

Studi in vitro hanno dimostrato che la netilmicina è attiva contro la maggior parte dei ceppi di agenti patogeni oculari comuni e contro la flora saprofitica cutanea.

La tabella 2 fornisce un elenco dei livelli di suscettibilità alla netilmicina per un totale di 767 isolati batterici da campioni clinici oculari raccolti in Francia (FR), Germania (DE), Italia (IT), Polonia (PL), Repubblica slovacca (SK), Spagna (ES) e Regno Unito (UK), dimostrando il livello generale di sensibilità dei batteri della flora oculare all'antibiotico.

Tabella 2 Dati di sensibilità in vitro alla netilmicina da isolati Europei

Organismi	Sensibili		Mediamente sensibili		Resistenti		MIC50 (µg/ml)	MIC90 (µg/ml)
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]		
<i>S. aureus</i>	252	100	0	0	0	0	0.25	0.5
<i>S. aureus</i> (Coagulase negative)	302	96.5	10	3.2	1	0.3	0.06	4
<i>S. epidermidis</i>	216	95.6	9	4	1	0.4	0.05	4
<i>S. pneumonia</i>							4	8
<i>H. influenza</i>							0.25	0.5
<i>Ps. Aeruginosa</i>	39	100	0	0	0	0	4	4

Altre informazioni:

La resistenza crociata fra aminoglicosidi (ad esempio gentamicina, tobramicina e netilmicina) è dovuta alla specificità delle modificazioni degli enzimi adeniltransferasi e acetiltransferasi. Tuttavia, la resistenza crociata varia tra gli antibiotici aminoglicosidi a causa della diversa specificità dei vari enzimi modificanti. Il meccanismo più comune di resistenza acquisita agli aminoglicosidi è l'inattivazione dell'antibiotico da parte di enzimi che modificano i plasmidi ed i trasposoni-encoded.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Desametasone:

- Assorbimento:

Dopo instillazione nel sacco congiuntivale, il desametasone raggiunge concentrazioni intraoculari terapeutiche. Le concentrazioni massime nella cornea e nell'umore acqueo si raggiungono entro 1-2 ore. L'emivita plasmatica del desametasone è di circa 3 ore.

- Distribuzione:

Dopo somministrazione topica oculare di netilmicina alla concentrazione di 3 mg/ml in associazione a desametasone alla concentrazione di 1 mg/ml la distribuzione sistemica del desametasone è bassa.

Dopo somministrazione di una goccia di netilmicina alla concentrazione di 3 mg/ml in associazione a desametasone alla concentrazione di 1 mg/ml in ciascun occhio per quattro volte al giorno per due giorni consecutivi, il picco dei livelli plasmatici di desametasone dopo l'ultima somministrazione topica va da 220 a 888 picogrammi/ml (media 555 ± 217 pg/ml).

- **Metabolismo:**

Dopo somministrazione oculare, il desametasone sodio fosfato viene sottoposto ad una reazione di idrolisi, catalizzata da enzimi del film lacrimale e della cornea ed è parzialmente convertito nella forma liposolubile desametasone alcool.

- **Eliminazione:**

Il desametasone è ampiamente eliminato sotto forma di metaboliti.

Netilmicina:

- **Assorbimento:**

Come tutti gli altri aminoglicosidi, la netilmicina è una molecola scarsamente lipofila, pertanto, dopo applicazione topica oculare, penetra scarsamente nella camera anteriore dell'occhio.

- **Distribuzione:**

Studi condotti sull'uomo hanno evidenziato che dopo una singola somministrazione topica la netilmicina raggiunge nelle lacrime le concentrazioni di: 256 microgrammi/ml dopo 5 minuti, 182 microgrammi/ml dopo 10 minuti, 94 microgrammi/ml dopo 20 minuti e 27 microgrammi/ml dopo 1 ora.

- **Metabolismo:**

La netilmicina somministrata per via topica oculare non viene metabolizzata.

- **Eliminazione:**

Come con altri antibiotici aminoglicosidici, la netilmicina viene eliminata immodificata principalmente per via renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati di sicurezza non clinici derivano principalmente dalla bibliografia.

Desametasone

La tossicità del desametasone è comune a quella di altri cortisonici ed è stata studiata in diverse specie animali dopo somministrazione sistemica. Sono state osservate tossicità acuta e tossicità epatica. Il desametasone inibisce la carcinogenesi cutanea e la sintesi di DNA, RNA e di proteine nell'epidermide del topo.

Il desametasone ha la stessa azione generale teratogena del cortisone e sono stati riportati difetti di chiusura del tubo neurale nel coniglio ed un maggiore potenziale di produzione di palatoschisi rispetto all'idrocortisone.

Negli studi sui ratti dopo applicazione cutanea, non sono stati riportati effetti avversi sui feti. In scimmie trattate con 10 mg/kg al giorno per 22-50 giorni sono stati riportati cranio bifido ed aplasia cutanea congenita.

Il desametasone ha dimostrato di attraversare la placenta e di indurre una varietà di malformazioni in animali da laboratorio. Il trattamento di babbuini in gravidanza con desametasone ha determinato, in tutte le fasi della gravidanza, un calo significativo delle concentrazioni di cortisolo nel siero materno, che torna rapidamente a concentrazioni normali dopo la conclusione del trattamento. In qualsiasi fase della gestazione, le concentrazioni di progesterone non sono influenzate dal desametasone. Dopo somministrazione di desametasone, le concentrazioni sieriche di estradiolo, testosterone e androstenedione sono rimaste invariate. Dopo instillazione topica oculare nel coniglio di desametasone alcol e desametasone-21-terz-butil-acetato è stata riportata tossicità dovuta al desametasone. Modificazioni dose-dipendenti sono state rilevate rispetto ad a) infiltrazione di lipidi di glicogeno del fegato, b) modifiche idropiche a livello epatico, c) vacuolizzazione e necrosi epatica multifocale, d) atrofia delle placche di Peyer dell'intestino, e) atrofia della polpa bianca di milza; e f) atrofia della corteccia surrenale. Non sono state rilevate alterazioni patologiche negli altri tessuti esaminati (cervello, cuore, polmoni, tiroide, rene, pancreas, gonadi, cistifellea, muscoli scheletrici, vescica urinaria ed occhio).

Netilmicina

È noto che la classe degli antibiotici aminoglicosidi può potenzialmente causare notevoli effetti nefrotossici ed ototossici, alcuni dei quali possono essere irreversibili. Studi su fertilità, teratogenicità e post-natali sulla netilmicina nel ratto e nel coniglio non hanno fornito alcun elemento significativo di tossicità di netilmicina, in particolare dopo somministrazione oculare.

In uno studio di tollerabilità oculare nel coniglio non sono state osservate lesioni a livello congiuntivale e corneale o del fondo oculare ed i riflessi oculari non sono stati alterati.

Combinazione fissa

Risultati simili a quelli sopra riassunti per ciascun principio attivo sono stati riscontrati in studi con la combinazione fissa nel coniglio.

Valutazione del rischio ambientale

Il calcolo della concentrazione ambientale prevista (PEC) delle acque superficiali per desametasone e netilmicina è stato basato su una dose massima per l'uomo di otto gocce di farmaco in un periodo di 24 ore.

Ogni goccia contiene 0,0608 mg di desametasone e 0,114 mg di netilmicina. I valori calcolati di PEC *Surface Water* derivanti dalla somministrazione del collirio, rispettivamente per desametasone e netilmicina, sono 0,000304 microgrammi/l e 0,000456 microgrammi/l. Questi valori sono inferiori al limite di azione del 5% (0,01 microgrammi/l) e quindi non è probabile che la quantità di desametasone e netilmicina nell'uso normale del prodotto rappresenti un rischio per l'ambiente acquatico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Collirio multidose: sodio citrato, sodio diidrogeno fosfato diidrato, disodio fosfato dodecaidrato, **benzalconio cloruro**, acqua per preparazioni iniettabili.

Collirio monodose: sodio citrato, sodio diidrogeno fosfato diidrato, disodio fosfato dodecaidrato, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non note.

6.3 Periodo di validità

Collirio multidose:

2 anni a confezionamento integro.

Dopo la prima apertura del flacone: 28 giorni.

Collirio monodose:

2 anni a confezionamento integro.

Validità dopo prima apertura della bustina di alluminio: 28 giorni.

Il prodotto non contiene conservanti. Dopo la somministrazione, il contenitore monodose andrà eliminato anche se solo parzialmente utilizzato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Conservare nel contenitore originale; IPOKIMA deve essere tenuto al riparo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore multidose

Flacone contagocce in polietilene a bassa densità (LDPE) da 5 ml.

Contenitore monodose

Contenitori monodose in polietilene a bassa densità (LDPE), da 0,3 ml in bustina di alluminio da 5 contenitori.

Confezioni da 20 contenitori monodose.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Doc Generici S.r.l. Via Turati, 40 – 20121 Milano

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

IPOKIMA 3 mg/ml + 1 mg/ml collirio, soluzione – 1 flacone da 5 ml AIC: 044881011

IPOKIMA 3 mg/ml + 1 mg/ml collirio, soluzione – 20 contenitori monodose da 0,3 ml AIC: 044881023

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Aprile 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2019