

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**TOBRAL 0,3% collirio, soluzione**  
**TOBRAL 0,3% unguento oftalmico**

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### Collirio, soluzione

100 ml contengono: *Principio attivo*: tobramicina 0,3 g.  
Eccipienti con effetto noto: **benzalconio cloruro**.

#### Unguento oftalmico

100 grammi contengono: *Principio attivo*: tobramicina 0,3 g.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione. Unguento oftalmico.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

TOBRAL è indicato negli adulti e nei bambini da un anno di età in poi per il trattamento delle infezioni dell'occhio e degli annessi oculari, causate da batteri sensibili alla tobramicina: congiuntiviti catarrali acute, sub-acute e croniche; blefariti; cheratiti batteriche; dacriocistiti; profilassi pre e post-operatorie negli interventi sul segmento anteriore.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Collirio, soluzione

Instillare nel sacco congiuntivale due gocce quattro volte al giorno nelle forme acute e tre volte al giorno nelle forme croniche, secondo prescrizione medica.

##### Unguento oftalmico

Applicare nel sacco congiuntivale da due a quattro volte al giorno, secondo prescrizione medica.

##### Popolazione pediatrica

TOBRAL collirio, soluzione e TOBRAL unguento oftalmico possono essere utilizzati nei bambini da un anno di età in poi allo stesso dosaggio previsto per gli adulti. I dati attualmente disponibili sono descritti nel paragrafo 5.1.

La sicurezza e l'efficacia nei bambini di età inferiore ad un anno non sono state stabilite e non ci sono dati disponibili.

##### Modo di somministrazione

Solo per uso oftalmico

Conservare il flacone ben chiuso quando non lo si utilizza.

Dopo aver tolto il tappo, se l'anello di sicurezza si è allentato rimuoverlo prima di usare il prodotto.

Si raccomanda l'occlusione nasolacrimale o l'abbassamento della palpebra dopo l'instillazione. Ciò può ridurre l'assorbimento sistemico del medicinale somministrato per via oftalmica e risultare in una riduzione degli effetti indesiderati sistemici.

Per evitare di contaminare il contagocce e la soluzione, è necessario fare attenzione a non toccare le palpebre, le aree circostanti o altre superfici con la punta contagocce del flacone.

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.

#### 4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo

6.1.

#### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

- In alcuni pazienti può verificarsi sensibilizzazione agli antibiotici aminoglicosidici somministrati per via topica. La gravità delle reazioni di ipersensibilità può variare da effetti locali a reazioni generalizzate come eritema, prurito, orticaria, rash cutaneo, anafilassi, reazioni anafilattoidi o reazioni bollose. 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 TOBRAL è somministrato in concomitanza a terapia aminoglicosidica sistemica.
- Si deve usare cautela nel prescrivere TOBRAL collirio o unguento oftalmico a pazienti con disturbi neuromuscolari noti o sospetti come miastenia grave o morbo di Parkinson. Gli aminoglicosidi possono aggravare la debolezza muscolare a causa del loro potenziale effetto sulla funzione neuromuscolare.
- Come con gli altri antibiotici, l'uso prolungato di TOBRAL collirio o unguento oftalmico può indurre una crescita anomala di organismi non sensibili, inclusi i funghi. Se si verifica una sovrainfezione, è necessario instaurare una terapia adeguata.
- Si raccomanda di non indossare lenti a contatto durante il trattamento di un'infezione oculare.
- TOBRAL collirio contiene benzalconio cloruro, che può causare irritazione agli occhi e di cui è nota l'azione decolorante nei confronti delle 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 TOBRAL collirio e di attendere almeno 15 minuti dopo l'instillazione della dose prima di riapplicarle.

#### 4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state descritte interazioni clinicamente rilevanti con l'uso topico oculare.

#### 4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Fertilità

Non sono stati effettuati studi per valutare l'effetto sulla fertilità umana della somministrazione topica oculare di TOBRAL collirio e TOBRAL unguento oftalmico.

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso topico oculare di tobramicina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. La tobramicina passa nel feto attraverso la placenta dopo somministrazione endovenosa in donne gravide. Non è atteso che la tobramicina possa causare ototossicità a seguito di esposizione nell'utero.

Gli studi negli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva con dosi considerate sufficientemente in eccesso rispetto al massimo dosaggio nell'uomo di tobramicina collirio o unguento, con conseguente scarsa rilevanza clinica. La tobramicina non ha mostrato di indurre teratogenicità in ratti e conigli (vedere paragrafo 5.3).

La tobramicina deve essere utilizzata in gravidanza solamente quando il beneficio potenziale per la madre giustifica il rischio potenziale per il feto.

#### Allattamento

Non è noto se la tobramicina sia escreta nel latte materno dopo somministrazione topica oculare. La tobramicina è escreta nel latte materno dopo somministrazione sistemica. Dopo somministrazione topica del medicinale, è improbabile che nel latte materno umano si ritrovino quantità di tobramicina misurabili o in grado di produrre effetti negli infanti. Tuttavia, il rischio per i lattanti non può essere escluso. TOBRAL non deve essere usato durante l'allattamento al seno a meno che il potenziale beneficio non superi il rischio potenziale.

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

TOBRAL non altera o altera in maniera transitoria la capacità di guidare veicoli e 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 con tobramicina collirio e/o unguento oftalmico 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 ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Disturbi del sistema immunitario	<i>Non comune:</i> ipersensibilità.
Patologie del sistema nervoso	<i>Non comune:</i> cefalea.
Patologie dell'occhio	<i>Comune:</i> fastidio oculare, iperemia oculare. <i>Non comune:</i> cheratite, abrasione corneale, compromissione della visione, visione annebbiata, eritema palpebrale, edema congiuntivale, edema palpebrale, dolore oculare, occhio secco, secrezione oculare, prurito oculare, aumento della lacrimazione.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Non comune:</i> orticaria, dermatite, madarosi, leucoderma, prurito, cute secca.

La tabella seguente riporta ulteriori reazioni avverse identificate durante l'esperienza post-marketing. La frequenza non può essere valutata sulla base dei dati disponibili.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni anafilattiche.
Patologie dell'occhio	Allergia oculare, irritazione oculare, prurito palpebrale.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, rash.

#### Descrizione degli eventi avversi evidenziati

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 aminoglicosidi somministrati per via topica (vedere paragrafo 4.4).

#### 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:  
<https://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.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmaco terapeutica: oftalmologici – antinfettivi – antibiotici.  
Codice ATC: S01AA12 tobramicina.

#### Meccanismo d'azione

TOBRAL collirio e unguento oftalmico contengono tobramicina, un antibiotico aminoglicosidico potente, ad ampio spettro e 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 adenilanti, fosforilanti e acetilanti. 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 (EUCAST), 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

#### Efficacia clinica verso patogeni specifici

Le informazioni elencate sotto forniscono solo una guida approssimativa circa la probabilità che i microorganismi siano suscettibili alla tobramicina presente in TOBRAL.

Vengono qui riportate le specie batteriche che sono state riscontrate in infezioni dell'occhio esterno come le congiuntiviti.

La prevalenza di resistenza 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**

### **Microrganismi Gram-positivi**

*Bacillus cereus*  
*Bacillus megaterium*  
*Bacillus pumilus*  
*Bacillus thuringiensis*  
*Corynebacterium macginleyi*  
*Corynebacterium pseudodiphtheriticum*  
*Kocuria kristinae*  
*Staphylococcus aureus* (susceptibile alla meticillina - MSSA)  
*Staphylococcus epidermidis*  
*Staphylococcus haemolyticus* (susceptibile alla meticillina - MSSH)  
*Staphylococcus*, altre specie coagulasi-negative

### **Microrganismi Gram-negativi**

*Acinetobacter baumannii*  
*Acinetobacter calcoaceticus*  
*Acinetobacter junii*  
*Acinetobacter ursingii*  
*Citrobacter koseri*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Escherichia coli*  
*Haemophilus aegyptius*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Kocuria rhizophila*  
*Morganella morganii*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Moraxella lacunata*  
*Moraxella osloensis*  
*Neisseria perflava*  
*Proteus mirabilis*  
*Proteus vulgaris*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Serratia liquifaciens*  
*Serratia marcescens*

## **ORGANISMI RESISTENTI**

### **Microrganismi Gram-positivi**

*Enterococcus faecalis*  
*Propionibacterium acnes*  
*Staphylococcus aureus* (resistente alla meticillina – MRSA)  
*Staphylococcus haemolyticus* (resistente alla meticillina – MRSH)  
*Streptococcus mitis*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes*

*Streptococcus sanguis*

**Microrganismi Gram-negativi**

*Chryseobacterium indologenes*

*Haemophilus influenzae*

*Stenotrophomonas maltophilia*

Popolazione pediatrica

Oltre 600 pazienti pediatrici sono stati arruolati in 10 studi clinici con tobramicina collirio o unguento oftalmico per il trattamento di congiuntiviti batteriche, blefariti o blefarocongiuntiviti. Tali pazienti avevano un'età compresa tra 1 e 18 anni. Il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici si è dimostrato paragonabile a quello dei pazienti adulti. Per i bambini di età inferiore a 1 anno non possono essere fornite raccomandazioni sulla posologia per mancanza di dati.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Non è stata stabilita una specifica relazione farmacocinetica/farmacodinamica per TOBRAL. Studi pubblicati *in vivo* e *in vitro* hanno dimostrato che la tobramicina presenta un prolungato effetto post-antibiotico, con soppressione efficace della crescita batterica anche in presenza di basse concentrazioni sieriche di farmaco.

Studi condotti con somministrazione sistemica di tobramicina, hanno riportato concentrazioni massime più elevate con una singola somministrazione al giorno piuttosto che con un regime di somministrazioni giornaliere ripetute. Tuttavia, le evidenze attuali suggeriscono che la singola somministrazione giornaliera è altrettanto efficace che le somministrazioni multiple giornaliere. La tobramicina presenta una attività battericida concentrazione-dipendente e una maggiore efficacia con l'aumento dei livelli di antibiotico al di sopra della MIC (Minima Concentrazione Inibitoria) o della MBC (Minima Concentrazione Battericida).

Pazienti anziani

Non sono state osservate differenze per quanto riguarda la sicurezza o l'efficacia nei pazienti anziani rispetto alla popolazione adulta.

**5.2. Proprietà farmacocinetiche**

**Assorbimento**

La tobramicina nell'uomo è scarsamente assorbita attraverso la cornea e la congiuntiva, con picco di concentrazione di 3 µg/ml nell'umore acqueo dopo 2 ore dalla somministrazione topica di tobramicina allo 0,3%, seguito da un rapido declino. Inoltre, l'assorbimento sistemico di tobramicina nell'uomo dopo somministrazione topica oculare è scarso. Comunque, dopo singola somministrazione topica oculare nell'uomo di tobramicina allo 0,3%, si rilevano nelle lacrime 527±428 µg/ml di farmaco. La concentrazione sulla superficie oculare è generalmente superiore alla MIC della maggior parte dei microorganismi resistenti (MIC > 64 µg/ml).

**Distribuzione**

Il volume di distribuzione sistemico è pari a 0,26 l/kg nell'uomo. Il legame alle proteine plasmatiche è basso, inferiore al 10%.

**Biotrasformazione**

La tobramicina è escreta nella urine essenzialmente come farmaco immodificato.

**Escrezione**

La tobramicina è escreta nelle urine in modo rapido ed esteso attraverso filtrazione glomerulare, principalmente come farmaco immodificato. La clearance sistemica è di 1,43 ± 0,34 ml/min/kg nei pazienti di peso normale dopo somministrazione endovenosa e

decrese proporzionalmente alla funzione renale. L'emivita plasmatica è approssimativamente di 2 ore.

#### **Linearità/non linearità farmacocinetiche**

L'assorbimento sistemico o oculare a seguito della somministrazione topica oculare di dosi crescenti di tobramicina non è stato valutato. Di conseguenza, la linearità dell'esposizione a dosi topiche oculari non è stata stabilita.

#### **Uso in pazienti con insufficienza epatica o renale**

La farmacocinetica della tobramicina dopo somministrazione di collirio in questa popolazione di pazienti non è stata studiata.

#### **Effetto dell'età sulla farmacocinetica**

Non ci sono variazioni nella farmacocinetica della tobramicina nei pazienti anziani rispetto ai giovani adulti

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici di studi convenzionali di tossicità oculare per dosi ripetute, studi di genotossicità o studi di cancerogenesi, non hanno rilevato rischi particolari per l'uomo dovuti all'esposizione topica oculare alla tobramicina. Gli effetti negli studi preclinici di riproduzione e sviluppo fetale con tobramicina sono stati osservati solo con dosi considerate sufficientemente in eccesso rispetto al massimo dosaggio per uso oculare nell'uomo, indicando una scarsa rilevanza di tali risultati nell'uso clinico.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

#### Collirio, soluzione

tyloxapol, acido bórico, sodio solfato anidro, sodio cloruro, **benzalconio cloruro**, acqua depurata.

#### Unguento oftalmico

clorobutanolo, olio di vaselina, vaselina.

### **6.2. Incompatibilità**

Collirio, soluzione: il componente tyloxapol è incompatibile con la tetraciclina.

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni, sia per il collirio che per l'unguento oftalmico.

Collirio, soluzione: il prodotto non deve essere usato oltre 30 giorni dopo la prima apertura del contenitore

Unguento oftalmico: il prodotto non deve essere utilizzato oltre 28 giorni dopo la prima apertura del contenitore

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Collirio, soluzione: non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Unguento oftalmico: non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non refrigerare.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura, vedere il paragrafo 6.3.

Non usare dopo la data di scadenza.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Flacone contagocce da 5 ml in polietilene a bassa densità.

Tube in alluminio da 3,5 g con punta oftalmica in HDPE (Ostalene) e LPDE (Lupolene) e chiusura in HDPE.

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Tobral 0,3% collirio, soluzione  
Prodotto  
Tobral 0,3% unguento oftalmico

Riassunto delle Caratteristiche del

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

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Farma S.p.A.  
Largo Umberto Boccioni 1  
21040 Origgio (VA)  
Italia

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Collirio, soluzione: AIC n. 025860026  
Unguento oftalmico: AIC n. 025860077

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Prima autorizzazione:

collirio, soluzione: 20 agosto 1985  
unguento oftalmico: 27 luglio 1987

Ultimo rinnovo: maggio 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE:**  
**TOBRAL 0,3% collirio a rilascio prolungato**

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**



1 ml contiene: tobramicina 3 mg.  
Eccipienti con effetto noto: **benzododecinio bromuro**.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio a rilascio prolungato.  
La soluzione è limpida ed incolore.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle infezioni batteriche dell'occhio e dei suoi annessi, come la congiuntivite, provocate da batteri sensibili o probabilmente sensibili alla tobramicina negli adulti e nei bambini da un anno di età in poi.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Instillare una goccia di TOBRAL 0,3% collirio a rilascio prolungato nel sacco congiuntivale due volte al giorno (mattina e sera) per 7±1 giorni.

Nei casi gravi: il primo giorno, eseguire quattro instillazioni durante la veglia. Successivamente, instillare una goccia in ciascun occhio due volte al giorno, durante la veglia, fino a completamento del trattamento totale di 7± 1 giorni.

#### Modo di somministrazione

Solo per uso oftalmico

Tenere il flacone ben chiuso quando non lo si sta usando

Dopo aver tolto il tappo, se l'anello di sicurezza si è allentato rimuoverlo prima di usare il prodotto.

Si raccomanda l'occlusione nasolacrimale o l'abbassamento della palpebra dopo l'instillazione. Ciò può ridurre l'assorbimento sistemico del medicinale somministrato per via oftalmica e risultare in una riduzione degli effetti indesiderati sistemici.

Per evitare di contaminare il contagocce e la soluzione, è necessario fare attenzione a non toccare le palpebre, né le zone circostanti, né altre superfici, con il contagocce del flacone. 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.

#### **Uso negli anziani**

Non sono necessarie modificazioni del dosaggio negli anziani.

#### **Popolazione pediatrica**

TOBRAL 0,3% collirio a rilascio prolungato può essere utilizzato nei pazienti da un anno 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 ad un anno non sono state stabilite e non ci sono dati disponibili.

#### **Uso nell'insufficienza epatica e renale**

L'applicazione oculare di tobramicina comporta un'esposizione sistemica molto bassa. Nel caso di somministrazione contemporanea di terapia sistemica con antibiotici aminoglicosidici, è necessario tenere sotto controllo la concentrazione sierica totale, per assicurare il mantenimento di un livello terapeutico adeguato.

#### 4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità alla tobramicina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.

Solo per uso topico oculare. Da non iniettare nell'occhio.

In alcuni pazienti può verificarsi sensibilizzazione agli antibiotici aminoglicosidi somministrati per via topica. La gravità delle reazioni di ipersensibilità può variare da effetti locali a reazioni generalizzate come eritema, prurito, orticaria, rash cutaneo, anafilassi, reazioni anafilattoidi o reazioni bollose. Se compaiono segni di reazioni gravi o di ipersensibilità, è necessario interrompere la somministrazione di questo medicinale.

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 TOBRAL è somministrato in concomitanza a terapia aminoglicosidica sistemica.

Si deve usare cautela nel prescrivere TOBRAL collirio a rilascio prolungato a pazienti con disturbi neuromuscolari noti o sospetti come miastenia grave o morbo di Parkinson. Gli aminoglicosidi possono aggravare la debolezza muscolare a causa del loro potenziale effetto sulla funzione neuromuscolare.

Come con gli altri antibiotici, l'uso prolungato può provocare lo sviluppo di organismi non sensibili, compresi i funghi. Se si verifica una sovrainfezione, è necessario instaurare una terapia adeguata.

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

- TOBRAL 0,3% collirio a rilascio prolungato contiene benzododecinio bromuro che può causare irritazione agli occhi e di cui è nota l'azione decolorante nei confronti delle 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 TOBRAL 0,3% collirio a rilascio prolungato e di attendere almeno 15 minuti dopo l'instillazione della dose prima di riapplicarle.

#### 4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state descritte interazioni clinicamente rilevanti con l'uso topico oculare.

#### 4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Fertilità

Non sono stati effettuati studi per valutare l'effetto sulla fertilità umana della somministrazione topica oculare di TOBRAL 0,3% collirio a rilascio prolungato.

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso topico oculare di tobramicina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. La tobramicina passa nel feto attraverso la placenta dopo somministrazione endovenosa in donne gravide. Non è atteso che la tobramicina possa causare ototossicità a seguito di esposizione nell'utero.

Gli studi negli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva con dosi considerate sufficientemente in eccesso rispetto al massimo dosaggio nell'uomo di tobramicina collirio

o unguento, con conseguente scarsa rilevanza clinica. La tobramicina non ha mostrato di indurre teratogenicità in ratti e conigli (vedere paragrafo 5.3).

La tobramicina deve essere utilizzata in gravidanza solamente quando il beneficio potenziale per la madre giustifica il rischio potenziale per il feto.

##### Allattamento

Non è noto se la tobramicina sia escreta nel latte materno dopo somministrazione topica oculare. La tobramicina è escreta nel latte materno dopo somministrazione sistemica. Dopo somministrazione topica del medicinale, è improbabile che nel latte materno umano si ritrovino quantità di tobramicina misurabili o in grado di produrre effetti negli infanti. Tuttavia, il rischio per i lattanti non può essere escluso. TOBRAL non deve essere usato

durante l'allattamento al seno a meno che il potenziale beneficio non superi il rischio potenziale.

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

TOBRAL 0,3% collirio a rilascio prolungato non altera o altera in maniera transitoria la capacità di guidare veicoli e 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 con tobramicina collirio e/o unguento oftalmico 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 ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario	<i>Non comune</i> : ipersensibilità.
Patologie del sistema nervoso	<i>Non comune</i> : cefalea.
Patologie dell'occhio	<i>Comune</i> : fastidio oculare, iperemia oculare.  <i>Non comune</i> : cheratite, abrasione corneale, compromissione della visione, visione annebbiata, eritema palpebrale, edema congiuntivale, edema palpebrale, dolore oculare, occhio secco, secrezione oculare, prurito oculare, aumento della lacrimazione.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Non comune</i> : orticaria, dermatite, madarosi, leucoderma, prurito, cute secca.

La tabella seguente riporta ulteriori reazioni avverse identificate durante l'esperienza post-marketing. La frequenza non può essere valutata sulla base dei dati disponibili.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni anafilattiche.
Patologie dell'occhio	Allergia oculare, irritazione oculare, prurito palpebrale.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, rash.

#### Descrizione degli eventi avversi evidenziati

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 aminoglicosidi somministrati per via topica (vedere paragrafo 4.4).

#### 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: <https://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 del prodotto o di ingestione accidentale di un intero flacone di collirio.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Gruppo farmacoterapeutico: oftalmologici; antinfettivi, antibiotici.  
Codice ATC: S01A A12

#### Meccanismo d'azione

La tobramicina è un antibiotico aminoglicosidico potente, ad ampio spettro, a rapida attività battericida. Il suo effetto primario si esplica sulla cellula batterica dove inibisce l'assemblaggio e la sintesi dei polipeptidi a livello ribosomiale.

#### 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 adenilanti, fosforilanti e acetilanti. 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 perchè 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 (EUCAST), 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

### Efficacia clinica verso patogeni specifici

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

La prevalenza di resistenza 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**

### **Microrganismi Gram-positivi**

*Bacillus cereus*  
*Bacillus megaterium*  
*Bacillus pumilus*  
*Bacillus thuringiensis*  
*Corynebacterium macginleyi*  
*Corynebacterium pseudodiphtheriticum*  
*Kocuria kristinae*  
*Staphylococcus aureus* (suscettibile alla meticillina - MSSA)  
*Staphylococcus epidermidis*  
*Staphylococcus haemolyticus* (suscettibile alla meticillina - MSSH)  
*Staphylococcus*, altre specie coagulasi-negative

### **Microrganismi Gram-negativi**

*Acinetobacter baumannii*  
*Acinetobacter calcoaceticus*  
*Acinetobacter junii*  
*Acinetobacter ursingii*  
*Citrobacter koseri*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Escherichia coli*  
*Haemophilus aegyptius*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Kocuria rhizophila*  
*Morganella morganii*

*Moraxella catarrhalis*  
*Moraxella lacunata*  
*Moraxella osloensis*  
*Neisseria perflava*  
*Proteus mirabilis*  
*Proteus vulgaris*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Serratia liquifaciens*  
*Serratia marcescens*

## **ORGANISMI RESISTENTI**

### **Microrganismi Gram-positivi**

*Enterococcus faecalis*  
*Propionibacterium acnes*  
*Staphylococcus aureus* (resistente alla meticillina – MRSA)  
*Staphylococcus haemolyticus* (resistente alla meticillina –MRSH)  
*Streptococcus mitis*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes*  
*Streptococcus sanguis*

### **Microrganismi Gram-negativi**

*Chryseobacterium indologenes*  
*Haemophilus influenzae*  
*Stenotrophomonas maltophilia*

### Popolazione pediatrica

Oltre 600 pazienti pediatrici sono stati arruolati in 10 studi clinici con tobramicina collirio o unguento oftalmico per il trattamento di congiuntiviti batteriche, blefariti o blefarocongiuntiviti. Tali pazienti avevano un'età compresa tra 1 e 18 anni. In generale, il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici si è dimostrato paragonabile a quello dei pazienti adulti. Per i bambini di età inferiore a 1 anno non possono essere fornite raccomandazioni sulla posologia per mancanza di dati.

### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Non è stata stabilita una specifica relazione farmacocinetica/farmacodinamica per TOBRAL. Studi pubblicati *in vivo* e *in vitro* hanno dimostrato che la tobramicina presenta un prolungato effetto post-antibiotico, con soppressione efficace della crescita batterica anche in presenza di basse concentrazioni sieriche di farmaco.

Studi condotti con somministrazione sistemica di tobramicina, hanno riportato concentrazioni massime più elevate con una singola somministrazione al giorno piuttosto che con un regime di somministrazioni giornaliere ripetute. Tuttavia, le evidenze attuali suggeriscono che la singola somministrazione giornaliera è altrettanto efficace che la somministrazione giornaliera multipla. La tobramicina presenta una attività battericida concentrazione-dipendente e una maggiore efficacia con l'aumento dei livelli di antibiotico al di sopra della MIC (Minima Concentrazione Inibitoria) o della MBC (Minima Concentrazione Battericida).

### Pazienti anziani

Non sono state osservate differenze per quanto riguarda l'efficacia e la sicurezza della tobramicina somministrata nei pazienti anziani rispetto alla somministrazione nella popolazione adulta.

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

La tobramicina nell'uomo è scarsamente assorbita attraverso la cornea e la congiuntiva, con picco di concentrazione di 3 µg/ml nell'umore acqueo dopo 2 ore dalla somministrazione topica di tobramicina allo 0,3%, seguito da un rapido declino. Inoltre, l'assorbimento sistemico di tobramicina nell'uomo dopo somministrazione topica oculare è scarso. Comunque, dopo singola somministrazione topica oculare nell'uomo di tobramicina allo 0,3%, si rilevano nelle lacrime  $527 \pm 428$  µg/ml di farmaco. La concentrazione sulla superficie oculare è generalmente superiore alla MIC della maggior parte dei microorganismi resistenti (MIC > 64 µg/ml).

#### Distribuzione

Il volume di distribuzione sistemico è pari a 0,26 l/kg nell'uomo. Il legame alle proteine plasmatiche è basso, inferiore al 10%.

#### Biotrasformazione

La tobramicina è escreta nelle urine essenzialmente come farmaco immodificato.

#### Escrezione

La tobramicina è escreta nelle urine in modo rapido ed esteso attraverso filtrazione glomerulare, principalmente come farmaco immodificato. La clearance sistemica è di  $1,43 \pm 0,34$  ml/min/kg nei pazienti di peso normale dopo somministrazione endovenosa e decresce proporzionalmente alla funzione renale. L'emivita plasmatica è approssimativamente di 2 ore.

#### Linearità/non linearità farmacocinetiche

L'assorbimento sistemico o oculare a seguito della somministrazione topica oculare di dosi crescenti di tobramicina non è stato valutato. Di conseguenza, la linearità dell'esposizione a dosi topiche oculari non è stata stabilita.

#### Uso in pazienti con insufficienza epatica o renale

La farmacocinetica della tobramicina dopo somministrazione di collirio in questa popolazione di pazienti non è stata studiata.

#### Effetto dell'età sulla farmacocinetica

Non ci sono variazioni nella farmacocinetica della tobramicina nei pazienti anziani rispetto ai giovani adulti.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici di studi convenzionali di tossicità oculare per dosi ripetute, studi di genotossicità o studi di cancerogenesi, non hanno rilevato rischi particolari per l'uomo dovuti all'esposizione topica oculare alla tobramicina. Gli effetti negli studi preclinici di riproduzione e sviluppo fetale con tobramicina sono stati osservati solo con dosi considerate sufficientemente in eccesso rispetto al massimo dosaggio per uso oculare nell'uomo, indicando una scarsa rilevanza di tali risultati nell'uso clinico.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Gomma xantano, **benzododecinio bromuro (BDAB)**, mannitolo, trometamolo, acido borico, polisorbato 80, acido solforico e/o sodio idrossido (per aggiustare il pH), acqua depurata.

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

2 anni.

Il periodo di validità dopo la prima apertura del flacone è di quattro settimane.

**6.4. Speciali precauzioni per la conservazione**

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

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

**6.5. Natura e contenuto del contenitore**

TOBRAL 0,3% collirio a rilascio prolungato è fornito in flacone contagocce da 5 ml in polietilene opaco a bassa densità con tappo a vite di polipropilene (DROPTAINER).

**6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Farma S.p.A.  
Largo Umberto Boccioni 1  
21040 Origgio (VA)  
Italia

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 025860065

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Prima autorizzazione: luglio 2005

Ultimo rinnovo: maggio 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TOBRAL 0,3% gocce auricolari, soluzione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 3 mg di tobramicina. Eccipiente con effetti noti: 1 ml di soluzione contiene 0,1 mg di benzalconio cloruro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce auricolari, soluzione

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

TOBRAL 0,3% gocce auricolari, soluzione è indicato nel trattamento delle infezioni del condotto uditivo esterno causate da batteri sensibili alla tobramicina.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Instillare nel condotto uditivo esterno quattro gocce tre volte al giorno per 5-6 giorni.

Durata massima del trattamento: 7 giorni (vedere il paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

#### 4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Perforazione nota o sospetta della membrana timpanica.

#### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Nel caso in cui la somministrazione topica di tobramicina si accompagni a trattamento sistemico con antibiotici aminoglicosidici, deve essere attentamente controllata la concentrazione serica totale.

In pazienti trattati con terapia aminoglicosidica sistemica si sono verificate reazioni avverse gravi come neurotossicità, ototossicità e nefrotossicità. Si consiglia cautela quando TOBRAL gocce auricolari è somministrato in concomitanza a terapia aminoglicosidica sistemica.

I pazienti dovrebbero essere informati della possibile ototossicità associata all'utilizzo della tobramicina e della necessità di rivolgersi al medico alla comparsa di sintomi quali capogiri, vertigini, tinnito e diminuzione dell'udito a seguito dell'instillazione di TOBRAL.

Per diminuire eventuali rischi di ototossicità associati all'uso di gocce otologiche contenenti tobramicina, TOBRAL non deve essere applicato su ferite e ulcerazioni del condotto uditivo esterno e dell'orecchio medio e non deve essere usato per più di 7 giorni.

Come per tutti gli antibiotici l'uso prolungato può permettere la crescita di germi resistenti, inclusi i funghi.

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.

Si deve usare cautela nel prescrivere Tobradex a pazienti con disturbi neuromuscolari noti o sospetti come miastenia grave o morbo di Parkinson. Gli aminoglicosidi possono aggravare la debolezza muscolare a causa del loro potenziale effetto sulla funzione neuromuscolare.

Un più attento controllo medico è richiesto nei pazienti in età avanzata, nei pazienti già in trattamento con aminoglicosidi o con alterata funzionalità renale e soggetti a trattamento concomitante con diuretici a struttura ciclica.

Il prodotto non deve essere iniettato.

Questo medicinale contiene il conservante **benzalconio cloruro**.

Il **benzalconio cloruro** è irritante, può causare reazioni cutanee locali.

#### Popolazione pediatrica

Nella prima infanzia il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo medico.

#### 4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono state descritte interazioni clinicamente rilevanti con la somministrazione topica auricolare.

Non sono stati effettuati studi di interazione.

#### 4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Fertilità

Non sono stati effettuati studi per valutare l'effetto sulla fertilità umana dopo somministrazione topica auricolare di TOBRAL.

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso topico auricolare di tobramicina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo medico.

##### Allattamento

Non è noto se la tobramicina sia escreta nel latte materno dopo somministrazione topica otologica. La tobramicina è escreta nel latte materno dopo somministrazione sistemica. Il rischio per i lattanti non può essere escluso.

Il prodotto non deve essere usato durante l'allattamento. Se il medico ritenesse necessario il trattamento, l'allattamento dovrà essere sospeso.

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

Non sono noti effetti di TOBRAL sulla capacità di guidare veicoli ed usare macchinari.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

In seguito alla somministrazione topica di aminoglicosidi si sono verificate reazioni di ototossicità, anche se non è possibile stimare un'incidenza esatta della reazione avversa per la mancanza del denominatore dei pazienti trattati con tobramicina.

Raramente si sono manifestati casi di ipersensibilità.

#### 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:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

#### **4.9. Sovradosaggio**

Non sono noti casi di sovradosaggio correlati all'uso di TOBRAL.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmaco terapeutica: otologici, antinfettivi.

ATC S02AA

La tobramicina è un antibiotico aminoglicosidico isolato da un complesso prodotto dallo *Streptomyces tenebrarius*, attivo su una vasta gamma di patogeni gram-positivi e gram-negativi, in modo particolare su *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. Lo spettro antimicrobico della tobramicina è paragonabile a quello della gentamicina; comunque essa ha rivelato una migliore attività in vitro e in vivo, in particolare contro lo *Pseudomonas*, ed inoltre presenta un effetto nefro ed ototossico inferiore rispetto ad altri antibiotici aminoglicosidici.

#### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

L'ototossicità della tobramicina è paragonabile a quella della gentamicina per la quale si manifesta quando la concentrazione serica supera i 10-12 µg/ml.

#### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

La DL50 della tobramicina somministrata per via endovenosa nel topo è di 118 mg/Kg. Tutti gli antibiotici aminoglicosidici sono potenzialmente ototossici, non solo in seguito a somministrazione parenterale, ma anche dopo applicazione topica su ferite e ulcerazioni, in quanto vengono assorbiti attraverso le membrane mucose e le superfici sierose. La loro ototossicità è dovuta al fatto che tendono ad accumularsi progressivamente nella perilinf ed endolinf da cui vengono eliminati lentamente. L'accumulo si verifica prevalentemente quando i livelli plasmatici sono elevati e viene ulteriormente ridotto il loro deflusso nella corrente sanguigna. Ciò fa sì che gli effetti ototossici possano manifestarsi anche dopo che la terapia è stata interrotta.

L'entità degli effetti tossici è dovuta al numero di cellule auditive sensoriali distrutte o alterate ed è strettamente collegato al tempo di esposizione al farmaco. Dal momento che

con l'età si osserva una naturale diminuzione del numero di tali cellule, i pazienti anziani sono più a rischio.

L'ototossicità della tobramicina appare uguale a quella della gentamicina. L'esperienza clinica permette di affermare che raramente si osservano fenomeni di ototossicità correlati all'uso topico di gocce per l'orecchio. Fattori di rischio generalmente riconosciuti sono: età, durata della terapia, dose totale dell'antibiotico, precedente terapia con aminoglicosidici, elevati livelli serici, non perfetta funzionalità renale e concomitante uso di diuretici a struttura ciclica.

In conclusione quindi il rischio di effetti ototossici non dovrebbe sussistere con TOBRAL 0,3% gocce auricolari, soluzione in quanto somministrato per via topica, a basso dosaggio giornaliero e per un numero limitato di giorni.

Tossicità embrio-fetale, cancerogenesi e mutagenesi.

Studi condotti sul ratto e sul coniglio con dosi 33 volte superiori alla dose umana normale sistemica hanno evidenziato che questo antibiotico non è mutageno né cancerogeno e non esplica effetti tossici a livello embrio-fetale.

Studi clinici hanno dimostrato che TOBRAL 0,3% gocce auricolari, soluzione è sicuro ed efficace nell'uso pediatrico.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Tyloxapol, acido borico, sodio solfato anidro, sodio cloruro, benzalconio cloruro, acqua depurata.

### **6.2. Incompatibilità**

Il componente tyloxapol è incompatibile con le tetracicline.

### **6.3. Periodo di validità**

36 mesi.

Il prodotto non deve essere usato oltre 30 giorni dopo la prima apertura del contenitore.

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Flacone contagocce da 5 ml in polietilene a bassa densità.

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Farma S.p.A.  
Largo Umberto Boccioni 1  
21040 Origgio (VA)  
Italia

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC: 025860053 Flacone contagocce da 5 ml

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Prima autorizzazione: novembre 1994

Ultimo rinnovo: maggio 2010

Tobral 0,3% collirio, soluzione  
Prodotto  
Tobral 0,3% unguento oftalmico

Riassunto delle Caratteristiche del

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

Agenzia Italiana del Farmaco