

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TobraDex 0,3% + 0,1% collirio, sospensione
TobraDex 0,3% + 0,1% unguento oftalmico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TobraDex 0,3% + 0,1% collirio, sospensione
1 ml di collirio contiene: tobramicina 3 mg, desametasone 1 mg
Eccipienti con effetto noto: benzalconio cloruro

TobraDex 0,3% + 0,1% unguento oftalmico
1 g di unguento contiene: tobramicina 3 mg, desametasone 1 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, sospensione: sospensione di colore da bianco a bianco sporco.
Unguento oftalmico: unguento omogeneo di colore da bianco a bianco sporco.

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

Collirio: instillare 1 o 2 gocce 4-5 volte al giorno secondo prescrizione medica.

Unguento: applicare una piccola quantità (circa 1 cm di unguento) nel sacco congiuntivale 3-4 volte al giorno secondo prescrizione medica.
L'unguento può essere usato al posto del collirio la sera prima di coricarsi.

Popolazione pediatrica

TobraDex collirio e TobraDex unguento possono essere utilizzati 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.

Collirio

Agitare bene prima dell'uso.

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

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

Unguento

Non toccare l'occhio con la punta del tubo.

Si raccomanda l'occlusione nasolacrimale e 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. 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 ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Cheratite da Herpes Simplex
- Vaiolo vaccino, varicella o altre infezioni virali della cornea e della congiuntiva
- Micosi dell'occhio o infezioni parassitarie dell'occhio non trattate.
- Infezioni oculari da micobatteri (tubercolosi dell'occhio)
- Ipertensione endoculare
- Oftalmie purulente acute, congiuntiviti purulente e blefariti purulente ed erpetiche che possono essere mascherate o aggravate da corticosteroidi
- Orzaiolo.

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 del 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 Tobradex è somministrato in concomitanza a terapia aminoglicosidica sistemica.
- Si deve usare cautela nel prescrivere Tobradex collirio, sospensione o Tobradex 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.
- 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).
- 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.

- I corticosteroidi possono ridurre la resistenza alle infezioni batteriche, virali, fungine o parassitarie 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).
- Si raccomanda di non indossare lenti a contatto durante il trattamento di un'infezione o di un'infezione oculare.
- TobraDex 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 istruzioni di toglierle prima della somministrazione di TobraDex collirio e di attendere almeno 15 minuti dopo l'instillazione della dose prima di riapplicarle.

Disturbi visivi

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.

4.5. Interazioni con altri medicinali e 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.

Nei pazienti trattati con ritonavir, le concentrazioni plasmatiche di desametasone possono essere aumentate (vedere paragrafo 4.4).

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.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non sono stati effettuati studi per valutare l'effetto della somministrazione topica oculare della tobramicina sulla fertilità umana o animale. I dati clinici per valutare l'effetto della somministrazione topica oculare del desametasone sulla fertilità maschile o femminile sono limitati.

Il desametasone non ha evidenziato effetti avversi sulla fertilità in un modello sperimentale nel ratto (chorionic gonadotropin primed rat model).

Gravidanza

I dati relativi all'uso topico oftalmico di tobramicina e desametasone 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. L'uso prolungato o ripetuto di corticoidi durante la gravidanza è stato associato con un aumentato rischio di ritardo della crescita intrauterina. I bambini nati da madri che hanno ricevuto dosi elevate di corticosteroidi durante la gravidanza devono essere attentamente osservati per rilevare eventuali segni di ipoadrenalismo. Gli studi negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva in seguito a somministrazione sistemica di tobramicina e desametasone. Questi effetti sono stati osservati con dosi considerate sufficientemente in eccesso rispetto al massimo dosaggio per uso oculare somministrato alla madre. La tobramicina non ha mostrato di indurre teratogenicità in ratti e conigli. La somministrazione di desametasone allo 0,1% ha provocato anomalie fetali nei conigli (vedi paragrafo 5.3). TobraDex deve essere usato in gravidanza solamente quando il beneficio potenziale per la madre giustifica il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se la tobramicina o il desametasone per uso topico oftalmico siano escreti nel latte materno. La tobramicina è escreta nel latte materno dopo somministrazione sistemica. Non sono disponibili dati sul passaggio del desametasone nel latte materno umano. Dopo somministrazione topica del medicinale, è improbabile che nel latte materno umano si ritrovino quantità di tobramicina e desametasone misurabili o in grado di produrre effetti negli infanti. Tuttavia, il rischio per i lattanti non può essere escluso. TobraDex 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

TobraDex non altera o altera in maniera transitoria la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, 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 TobraDex collirio e 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 |
|---|--|
| Patologie dell'occhio | <i>Non comune:</i> aumento della pressione intraoculare, dolore oculare, prurito oculare, fastidio oculare, irritazione dell'occhio. <i>Raro:</i> cheratite, allergia oculare, visione offuscata, occhio secco, iperemia oculare. |
| Patologie gastrointestinali | <i>Raro:</i> disgeusia |

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

| Classificazione per sistemi e organi | Reazioni avverse |
|---|-------------------------|
|---|-------------------------|

| | |
|---|---|
| Disturbi del sistema immunitario | reazioni anafilattiche, ipersensibilità |
| Patologie del sistema nervoso | capogiro, cefalea |
| Patologie endocrine | Sindrome di Cushing, soppressione surrenalica (vedere paragrafo 4.4) |
| Patologie dell'occhio | edema palpebrale, eritema delle palpebre, midriasi, aumento della lacrimazione, visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4) |
| Patologie gastrointestinali | nausea, fastidio addominale |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | eritema multiforme, rash, tumefazione del viso, prurito |

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).

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 seguito ad un sovradosaggio oftalmico o in caso 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: S01CA01 tobramicina + desametasone
Antinfiammatori ed antifettivi in associazione; corticosteroidi ed antifettivi in associazione; desametasone ed antifettivi.

Meccanismo d'azione

TobraDex collirio e unguento oftalmico contengono tobramicina, un antibiotico, e desametasone, un corticosteroide.

I corticosteroidi topici esercitano azione antinfiammatoria e il loro utilizzo è ben noto. Essi sopprimono alcuni aspetti del processo infiammatorio, quali edema, deposito di

fibrina, dilatazione dei capillari, migrazione dei leucociti, proliferazione di capillari, deposito di collagene, formazione di cicatrici e proliferazione dei fibroblasti. I corticosteroidi topici sono efficaci in condizioni infiammatorie acute di congiuntiva, sclera, cornea, palpebra, iride e segmento anteriore del globo oculare, come anche nelle condizioni di allergia oculare

Il desametasone è uno dei più potenti corticosteroidi. Di fondamentale importanza per quanto riguarda la terapia locale è il fatto che il desametasone sia oltre 2000 volte più solubile di idrocortisone e prednisolone. Il meccanismo esatto dell'azione antinfiammatoria del desametasone non è noto. Esso inibisce molteplici citochine infiammatorie e produce numerosi effetti di tipo glucocorticoide e mineralcorticoide.

Il desametasone è un potente corticosteroide. I corticosteroidi sopprimono la risposta infiammatoria a numerosi agenti e possono ritardare o rallentare la guarigione. Poiché i corticosteroidi possono inibire il meccanismo di difesa dell'organismo dalle infezioni, quando questa inibizione è considerata clinicamente significativa, è possibile usare in concomitanza un farmaco antimicrobico.

La tobramicina è un farmaco antibatterico, che inibisce la crescita batterica attraverso l'inibizione della sintesi delle proteine

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 TobraDex. 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

Microorganismi 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)
Steptococchi , *altre specie coagulasi-negative*

Microorganismi 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

Microorganismi 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

Microorganismi Gram-negativi

Chryseobacterium indologenes
Haemophilus influenzae
Stenotrophomonas maltophilia

Popolazione pediatrica

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

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

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Non è stata stabilita una specifica relazione farmacocinetica/farmacodinamica per TobraDex. 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 quando è somministrata per via topica oculare è scarsamente assorbita attraverso la cornea e la congiuntiva. Si raggiunge un 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. Comunque, TobraDex rilascia 542±425 µg/ml di tobramicina nelle lacrime umane 2 minuti dopo la somministrazione oculare, una concentrazione che supera generalmente la MIC della maggior parte dei microorganismi resistenti (MICs>64 µg/ml).

Il picco di concentrazione del desametasone nell'umore acqueo nell'uomo si raggiunge generalmente dopo 2 ore dalla somministrazione di TobraDex, con un valore medio di 32 ng/ml.

L'assorbimento sistemico della tobramicina dopo la somministrazione di TobraDex è scarso, con concentrazioni plasmatiche generalmente al di sotto della soglia di quantificazione.

Dopo somministrazione di TobraDex sono state rilevate concentrazioni plasmatiche di desametasone molto basse, con valori inferiori a 1 ng/ml.

La biodisponibilità del desametasone somministrato per via orale è compresa nell'intervallo 70-80%, nei soggetti normali e nei pazienti.

Distribuzione

Per la tobramicina, il volume sistemico di distribuzione è di 0,26 l/kg nell'uomo. Sempre nell'uomo, il legame della tobramicina alle proteine plasmatiche è inferiore al 10%.

Per il desametasone, il volume di distribuzione allo stato stazionario è di 0,58 l/kg dopo somministrazione endovenosa. Il legame alle proteine plasmatiche del desametasone è del 77%.

Biotrasformazione

La tobramicina non viene metabolizzata mentre il desametasone è metabolizzato principalmente a 6β-idrossimetasonone e in misura minore a 6β-idrossi-20-diidrodessametasone.

Eliminazione

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.

Dopo somministrazione sistemica di desametasone, la clearance è pari a 0,125 l/ora/kg, con il 2,6% della dose recuperata come farmaco immodificato, mentre il 70% della dose è trasformata in metaboliti. L'emivita è stata valutata intorno alle 3-4 ore, ed è leggermente più prolungata nei maschi. Questa differenza osservata non è stata attribuita a modifiche della clearance sistemica del desametasone ma a differenze del volume di distribuzione e del peso corporeo.

Linearità/non linearità della farmacocinetica

L'esposizione sistemica o oculare a seguito della somministrazione topica oculare di dosi crescenti di tobramicina non è stata valutata. Di conseguenza, la linearità dell'esposizione a dosi topiche oculari non è stata stabilita. La C_{max} media per il desametasone alla concentrazione topica oculare dello 0,033% con tobramicina allo 0,3% appare più bassa che con TobraDex, con un valore approssimativo di 25 ng/ml, ma questa diminuzione non è proporzionale alla dose.

Uso in pazienti con insufficienza epatica o renale

La farmacocinetica della tobramicina o del desametasone dopo somministrazione di TobraDex non è stata studiata in queste popolazioni di pazienti.

Effetto dell'età sulla farmacocinetica

Non ci sono variazioni nella farmacocinetica della tobramicina nei pazienti anziani rispetto ai giovani adulti. Anche per il desametasone non è stata osservata nessuna correlazione tra età e concentrazione plasmatica dopo somministrazione orale di desametasone.

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 o al desametasone. Gli effetti negli studi preclinici di riproduzione e sviluppo con tobramicina e desametasone 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 per terapie di breve termine a basse dosi.

6. **INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

6.1. **Elenco degli eccipienti**

Collirio: **benzalconio cloruro**, disodio edetato, sodio cloruro, sodio solfato, tyloxapol, idrossietilcellulosa, acqua depurata.

Unguento: clorobutanolo anidro, olio di vaselina, vaselina bianca.

6.2. **Incompatibilità**

Collirio: il componente tyloxapol è incompatibile con la tetraciclina.

6.3. **Periodo di validità**

2 anni.

Collirio: non utilizzare oltre 30 giorni dopo la prima apertura del contenitore.

Unguento: non utilizzare oltre 28 giorni dopo la prima apertura del contenitore.

6.4. **Precauzioni particolari per la conservazione**

Collirio: Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Non congelare.
Unguento: Conservare a temperatura non superiore a 25°C. Non refrigerare.

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

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Collirio: flacone contagocce da 5 ml in polietilene a bassa densità.
Unguento: tubo da 3,5 g in alluminio con punta oftalmica.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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. 027457011 Flacone contagocce da 5 ml.
AIC n. 027457023 Unguento oftalmico da 3,5 g.

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: gennaio 1993
Rinnovo: gennaio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TobraDex 0,3% + 0,1% gocce auricolari, sospensione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene: tobramicina 3 mg, desametasone micronizzato 1 mg.

Eccipienti con effetti noti: benzalconio cloruro

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce auricolari, sospensione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

TobraDex 0,3% + 0,1% gocce auricolari, sospensione è indicato nel trattamento delle infiammazioni del condotto uditivo esterno e dell'orecchio medio quando si ritenga necessario l'impiego di un corticosteroide, in presenza di infezione causata da batteri sensibili alla tobramicina o quando esista il rischio di un'infezione.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Instillare nel condotto uditivo esterno quattro gocce tre volte al giorno o secondo prescrizione medica.

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

Agitare prima dell'uso.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità verso i componenti o verso altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico.

TobraDex 0,3% + 0,1% gocce auricolari, sospensione non deve essere usato:

- in bambini al di sotto dei 2 anni di età.
- Nei pazienti affetti da tubercolosi cutanea, Herpes simplex, malattia virale con localizzazione cutanea, micosi dell'orecchio.
- In caso di perforazione nota o sospetta della membrana timpanica.
- Durante l'allattamento.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ognuno degli effetti indesiderati descritti per i corticosteroidi sistemici, tra cui l'iposurrenalismo, può verificarsi anche con i corticosteroidi topici.

Usare le precauzioni legate all'uso di steroidi, evitare l'uso prolungato del prodotto.

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

Per diminuire eventuali rischi ototossici associati all'uso di gocce otologiche contenenti tobramicina, TobraDex non deve essere usato per più di 7 giorni.

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 TobraDex è somministrato in concomitanza a terapia aminoglicosidica sistemica.

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

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.

Come per tutti gli antibiotici, l'uso prolungato può favorire la crescita di germi resistenti inclusi i funghi; qualora non si osservi un miglioramento clinico in un ragionevole periodo di tempo, è opportuno sospendere l'uso del prodotto e consultare il medico.

Disturbi visivi

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.

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

In caso di irritazione o sensibilizzazione correlate con l'impiego del prodotto, sospendere il trattamento.

Il prodotto non deve essere applicato su ferite o ustioni.

Il canale uditivo deve essere pulito prima dell'applicazione delle gocce. Da usare sotto il diretto controllo del medico.

Il prodotto non deve essere iniettato.

Queso medicinale contiene benzalconio cloruro. Benzalconio cloruro è irritante e può causare reazioni cutanee locali.

Popolazione pediatrica

Ognuno degli effetti indesiderati descritti per i corticosteroidi sistemici, tra cui l'iposurrenalismo, può verificarsi anche con i corticosteroidi topici, soprattutto in pazienti pediatrici.

I pazienti pediatrici possono dimostrarsi più sensibili degli adulti agli effetti dei corticosteroidi esogeni e in particolare alla depressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene indotta dai cortisonici topici.

In bambini trattati con cortisonici topici sono stati descritti depressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, sindrome di Cushing, ritardo della crescita staturale e ponderale ed ipertensione endocranica.

Nei bambini, le manifestazioni di iposurrenalismo secondario includono bassi livelli di cortisolemia e mancata risposta alla stimolazione con ACTH.

Le manifestazioni di ipertensione endocranica includono tensione delle fontanelle, cefalea e parsilledema bilaterale.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

Non sono stati condotti studi di interazione.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non sono stati effettuati studi per valutare l'effetto sulla sterilità umana della somministrazione topica auricolare di TobraDex.

Gravidanza

I dati relativi all'uso topico auricolare di tobramicina o desametasone in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. TobraDex deve essere utilizzato in gravidanza solo qualora il medico ritenga che il beneficio atteso per la madre giustifichi il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se la tobramicina o il desametasone per uso topico auricolare 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. L'uso di TobraDex è controindicato durante l'allattamento.

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

Non sono noti effetti di TobraDex gocce auricolari 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 di pazienti trattati con tobramicina.

Si possono manifestare casi di ipersensibilità.

Patologie dell'occhio:

Visione offuscata (con frequenza non nota) (vedere anche il 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

Sintomi: l'impiego eccessivo o prolungato di corticosteroidi topici può deprimere la funzione ipofisario-surrenalica, provocando iposurrenalismo secondario e manifestazioni di ipercorticismo tra cui la sindrome di Cushing, in particolare astenia, adinamia, ipertensione arteriosa, turbe del ritmo cardiaco ipopotassiemia, alcalosi metabolica.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: otologici, corticosteroidi e antiinfettivi in associazione.

ATC S02CA06 desametasone – tobramicina.

TobraDex[®] 0,3% + 0,1% gocce auricolari, sospensione contiene come principi attivi tobramicina e desametasone.

La tobramicina è un antibiotico aminoglicosidico attivo su un ampio numero di patogeni gram-positivi e gram-negativi e in particolare Pseudomonas, Proteus, Klebsiella, E. coli e Staphylococcus, utilizzato anche per via topica oculare e per via sistemica. Gli studi clinici eseguiti con tobramicina per via topica auricolare, sia da sola che in associazione con desametasone hanno dimostrato la sua efficacia nel trattamento delle otiti esterne e delle otiti medie ed un'ottima tollerabilità con assenza di effetti ototossici. Il desametasone è un

potente antinfiammatorio steroideo, di uso clinico ben noto, utilizzato in campo otologico e oftalmologico sia da solo che in associazione con antibiotici.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Tobramicina: Tutti gli antibiotici aminoglicosidici sono potenzialmente ototossici in seguito a somministrazione parenterale o applicazione topica su ferite e ustioni, in quanto vengono assorbiti attraverso le membrane mucose e le superfici sierose. L'ototossicità è dovuta al fatto che tendono ad accumularsi progressivamente nella perilinfa ed endolinfa, da cui vengono eliminati lentamente. L'accumulo si verifica prevalentemente quando i livelli plasmatici sono elevati e viene ulteriormente ridotto il deflusso nella corrente sanguigna. Come dimostra l'esperienza clinica, l'uso di TobraDex 0,3% + 0,1% gocce auricolari, sospensione non presenta il rischio di effetti ototossici in quanto somministrato per via topica in terapia di breve durata e a basso dosaggio giornaliero.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Desametasone: La tossicità del desametasone è ben documentata in letteratura. Tuttavia gli effetti tossici legati all'uso di corticosteroidi si manifestano in seguito a somministrazione per via sistemica a dosi elevate o in seguito ad uso prolungato. TobraDex 0,3% + 0,1% gocce auricolari, sospensione non provoca effetti secondari dovuti allo steroide in quanto somministrato per via topica, a basso dosaggio e per periodi brevi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro, disodio edetato, sodio cloruro, sodio solfato, tyloxapol, idrossietilcellulosa, acqua depurata.

6.2. Incompatibilità

Il componente tyloxapol è incompatibile con la tetraciclina.

6.3. Periodo di validità

24 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. Non congelare.

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 n. 027457035 - Flacone contagocce da 5 ml

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

Prima autorizzazione: luglio 1996

Ultimo rinnovo: gennaio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco