

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TOBRAMICINA DOC Generici 3 mg/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flacone contiene: *Principio attivo*: tobramicina 15.0 mg.

Eccipienti con effetto noto: **benzalconio cloruro**.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

TOBRAMICINA DOC Generici 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

Posologia

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

Per prevenire la contaminazione della punta del contagocce e della soluzione, occorre prestare attenzione a non toccare la palpebra, le aree circostanti o altre superfici con la punta del contagocce. Tenere il flacone ben chiuso quando non viene usato.

Nel caso di terapia concomitante con altri farmaci topici per uso oftalmico, deve essere osservato un intervallo di 5-10 minuti tra due applicazioni successive.

Uso negli anziani

Non è richiesto un aggiustamento posologico nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

TOBRAMICINA DOC Generici può essere utilizzato 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.

Uso in caso di compromissione epatica e renale

La somministrazione per via oftalmica della tobramicina determina un'esposizione sistemica molto ridotta. In caso di trattamento concomitante sistemico con antibiotici aminoglicosidici, è necessario monitorare la concentrazione sierica totale per assicurarsi che sia mantenuto un appropriato livello terapeutico.

Modo di somministrazione

Solo per uso oftalmico.

4.3. Controindicazioni

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

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Per uso oftalmico. Non ingerire né iniettare.

- In alcuni pazienti può verificarsi sensibilizzazione agli antibiotici aminoglicosidici somministrati per via topica. Se durante l'uso di questo medicinale si sviluppa ipersensibilità, il trattamento deve essere sospeso.
- Si può verificare ipersensibilità crociata ad altri aminoglicosidi, pertanto deve essere presa in considerazione la possibilità che i pazienti sensibilizzati alla tobramicina somministrata per via topica possano risultare sensibili anche ad altri aminoglicosidi somministrati per via topica e/o sistemica.
- In pazienti trattati con tobramicina per via sistemica si sono verificate reazioni avverse gravi come neurotossicità, ototossicità e nefrotossicità. Si consiglia cautela quando TOBRAMICINA DOC Generici è somministrato in concomitanza a terapia sistemica con tobramicina.
- Come con gli altri antibiotici, l'uso prolungato di TOBRAMICINA DOC Generici 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.
- TOBRAMICINA DOC Generici collirio contiene benzalconio cloruro, che può causare irritazione dell'occhio e di cui è nota la capacità di decolorare le lenti a contatto morbide. Evitare il contatto con lenti a contatto morbide. Nel caso i pazienti siano autorizzati ad indossare lenti a contatto, si deve dare loro istruzione di toglierle prima della somministrazione di TOBRAMICINA DOC Generici collirio e di attendere almeno 15 minuti dopo l'instillazione della dose prima di reinserirle.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

I corticosteroidi topici, se usati in combinazione con tobramicina, possono mascherare i segni clinici di infezioni batteriche, fungine o virali e possono sopprimere reazioni di ipersensibilità.

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

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso topico oculare di tobramicina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi negli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. La tobramicina non è raccomandata durante la gravidanza.

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. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con tobramicina tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi per valutare l'effetto sulla fertilità umana della somministrazione topica oculare di TOBRAMICINA DOC Generici.

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

TOBRAMICINA DOC Generici 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 da rapporti post-marketing e sono classificate secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

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

| Classificazione per sistemi e organi | Reazioni avverse |
|---|--|
| Patologie dell'occhio | Allergia oculare, irritazione oculare, prurito palpebrale. |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

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.

I segni e i sintomi clinicamente evidenti di un sovradosaggio di tobramicina (cheratite puntata, eritema, aumento della lacrimazione, edema e prurito palpebrale) possono essere simili alle reazioni avverse osservate in alcuni pazienti.

Una quantità eccessiva di collirio può essere lavata via dall'occhio(i) con acqua tiepida.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: antiinfettivi per uso oftalmico.

Codice ATC: S01AA12.

Meccanismo d'azione

Questo medicinale contiene tobramicina, un antibiotico aminoglicosidico a rapida attività battericida. Il principale effetto sulle cellule batteriche consiste nell'inibizione dell'assemblaggio e della sintesi dei polipeptidi da parte dei ribosomi.

Meccanismo di resistenza

La resistenza alla tobramicina si verifica a seguito di meccanismi che comprendono:

1) alterazioni della subunità ribosomiale all'interno della cellula batterica; 2) interferenza con il trasporto della tobramicina all'interno della cellula; 3) inattivazione della tobramicina da parte di una serie 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 oftalmico del medicinale perché localmente si ottengono concentrazioni più elevate e l'ambiente chimico-fisico può avere influenza sull'attività del farmaco al sito 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* S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l
- *Acinetobacter* S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l
- *Staphylococcus* S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l
- Non specie-correlato S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l

Le informazioni elencate sotto forniscono solo una guida approssimativa circa la probabilità che i microrganismi siano suscettibili alla tobramicina collirio. Vengono qui riportate le specie batteriche che sono state isolate in infezioni della parte esterna dell'occhio come le congiuntiviti.

La prevalenza di resistenza acquisita per le specie individuate può variare geograficamente e nel tempo; sono pertanto auspicabili informazioni locali sulla resistenza, specialmente se l'infezione da trattare è grave. 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 Aerobi Gram-positivi

Bacillus megaterium

Bacillus pumilus

Corynebacterium macginleyi

Corynebacterium pseudodiphtheriticum

Staphylococcus aureus (suscettibile alla meticillina - MSSA)
Staphylococcus haemolyticus (suscettibile alla meticillina - MSSH)

Microrganismi Aerobi Gram-negativi

Acinetobacter junii
Acinetobacter ursingii
Citrobacter koseri
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia liquifaciens

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

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

ORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI

Microrganismi Aerobi Gram-positivi

Enterococci faecalis
Streptococcus mitis
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus sanguis

Microrganismi Aerobi Gram-negativi

Haemophilus influenzae
Stenotrophomonas maltophilia

Batteri Anaerobi

Propionibacterium acnes

* resistenza maggiore del 50%

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.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Studi sulla penetrazione della tobramicina a livello oculare, dopo somministrazione topica nel coniglio, hanno evidenziato che la concentrazione massima di tobramicina nella cornea si rileva dopo 0,5 ore dalla somministrazione e dopo 1,5 – 2,5 ore nell'umore acqueo. La tobramicina viene scarsamente assorbita attraverso la cornea e la congiuntiva e in seguito a somministrazione topica vengono assorbite quantità minime nell'occhio.

5.3. **Dati preclinici di sicurezza**

Dosi elevate di tobramicina somministrate per via parenterale hanno causato nefrotossicità nei ratti e nei cani e ototossicità nei gatti.

Negli studi preclinici è stato osservato come dosi sistemiche elevate di tobramicina pari a 30 e 60 mg/kg, somministrate nei ratti per via intraperitoneale (i.p.) nei periodi di massima organogenesi, hanno prodotto un aumento della densità glomerulare e la perdita dell'area corticale epatica nei feti e nei ratti appena nati. Analogamente, gli antibiotici aminoglicosidi possono provocare ototossicità anche in altri animali di laboratorio. Nei gatti, un trattamento sistemico di 30 settimane con tobramicina, somministrato per via sottocutanea ad una dose pari a 20, 40 e 80 mg/kg/die, ha provocato una degenerazione dose dipendente delle cellule ciliate e delle strutture sensoriali di supporto dell'apparato uditivo.

6. **INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

6.1. **Elenco degli eccipienti**

Collirio, soluzione

tyloxapol, **benzalconio cloruro**, acido borico, sodio solfato anidro, sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. **Incompatibilità**

Il componente tyloxapol è incompatibile con la tetraciclina.

6.3. **Periodo di validità**

3 anni.

6.4. **Precauzioni particolari per la conservazione**

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

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

Non usare dopo la data di scadenza.

6.5. **Natura e contenuto del contenitore**

Flacone contagocce da 5 ml in polietilene a bassa densità.

6.6. **Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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**

DOC Generici s.r.l., Via Turati 40, 20121 Milano

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

"3 mg/ml Collirio, soluzione" Flacone contagocce da 5 ml in LDPE – AIC 043324019

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

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

mm/aaaa

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).