

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Colbiocin 10 mg/g / 180.000 UI/g / 5 mg/g unguento oftalmico

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g di unguento oftalmico contiene:

Principi attivi:

Cloramfenicolo	10 mg
Colistimetato di sodio	180.000 U.I.
Tetraciclina	5 mg

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Unguento oftalmico.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Colbiocin è indicato negli adulti per il trattamento delle infezioni oculari esterne quali congiuntiviti batteriche, tracoma, blefariti, cheratiti batteriche, ulcere corneali, dacriocistiti.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

3 - 4 applicazioni giornaliere nel fornice congiuntivale.

*Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Colbiocin nei bambini (età inferiore a 12 anni) e negli adolescenti (età compresa tra 12 e 18 anni) non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. L'uso di Colbiocin in questa fascia di età non è raccomandato.

Modo di somministrazione

1. Lavare/igienizzare accuratamente le mani.
2. Aprire il tubo.
3. Abbassare la palpebra e premere fino a far fuoriuscire una quantità adeguata (da mezzo ad un centimetro) di prodotto avendo cura di non toccare con la punta del tubo l'occhio, la palpebra o qualsiasi altra superficie; in questo modo possono essere evitate contaminazioni. Rilasciare la palpebra.
4. Richiudere immediatamente il tubo dopo la somministrazione.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

L'uso prolungato di antibiotici anche per uso locale può condurre alla crescita di microrganismi non sensibili agli stessi.

Nel caso in cui non si verificasse, in un ragionevole intervallo di tempo, un evidente miglioramento clinico o se si verificassero manifestazioni di sensibilizzazione ai componenti del medicinale, occorre sospendere il trattamento ed intraprendere una terapia adeguata.

Sono stati descritti rari casi di insufficienza midollare a seguito dell'impiego protratto di cloramfenicolo per uso locale. Per tale motivo Colbiocin va usato per brevi periodi, salvo esplicita indicazione del medico.

*Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Colbiocin nei bambini (età inferiore a 12 anni) e negli adolescenti (età compresa tra 12 e 18 anni) non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. L'uso di Colbiocin in questa fascia di età non è raccomandato.

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

Non sono stati condotti studi di interazione tra Colbiocin e altri medicinali.

Esistono studi di interazione dopo somministrazione sistemica: il cloramfenicolo inibisce gli enzimi microsomiali epatici del complesso citocromo P450. Tale azione può prolungare il tempo

di dimezzamento di alcuni farmaci quali dicumarolo, fenitoina, clorpropamide e tolbutamide, amplificandone gli effetti. Inoltre, la somministrazione cronica di fenobarbitale o quella acuta di rifampicina riducono il tempo di dimezzamento del cloramfenicolo riducendone gli effetti.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### *Gravidanza*

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

Gli studi sugli animali non indicano assorbimento sistemico apprezzabile dei principi attivi dopo somministrazione locale del medicinale (vedere paragrafo 5.3).

L'uso di Colbiocin durante la gravidanza non è raccomandato.

##### *Allattamento*

Non ci sono informazioni sufficienti sull'escrezione dei principi attivi di Colbiocin o dei loro metaboliti nel latte materno. Potenziali rischi per i neonati/lattanti non possono essere esclusi.

L'uso di Colbiocin durante l'allattamento non è raccomandato.

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

L'applicazione di Colbiocin unguento oftalmico potrebbe determinare l'offuscamento transitorio della vista. Se si manifesta un offuscamento della vista, il paziente deve attendere che la visione torni chiara prima di guidare veicoli e usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La frequenza degli effetti indesiderati di seguito riportati è definita utilizzando le seguenti convenzioni:

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 definita sulla base dei dati disponibili).

##### *Patologie dell'occhio*

###### Molto rari:

- irritazione oculare.

##### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

###### Molto rari:

- sensibilizzazione cutanea;
- bruciore;
- gonfiore;
- prurito;
- vescicole.

#### **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 sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio.

##### *Popolazione pediatrica*

Nei neonati, specialmente in quelli prematuri, eccessive concentrazioni di cloramfenicolo possono provocare reazioni tossiche anche letali.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antinfettivi, in associazione; ATC: S02AA30

Il cloramfenicolo è un antibiotico batteriostatico ad ampio spettro attivo su batteri Gram+ e Gram-, micoplasmi, rickettsie e clamidie. Il farmaco penetra all'interno della cellula batterica attraverso un meccanismo di diffusione facilitata; agisce legandosi reversibilmente con le subunità 50S del ribosoma batterico, impedendo il legame dell'estremità dell'mRNA contenente l'aminoacido alla subunità ribosomiale.

L'interazione tra la peptidil-transferasi e l'aminoacido non avviene e la formazione del legame peptidico viene inibita e così anche la sintesi proteica. Alcune specie batteriche possono sviluppare una resistenza mediata da plasmidi.

La tetraciclina è un antibiotico batteriostatico attivo su batteri Gram+ e Gram-, clamidie, micoplasmi, rickettsie ed amebe. Le tetraciclina inibiscono la sintesi proteica dei batteri. La loro sede d'azione è il ribosoma batterico. Nei germi Gram- l'antibiotico diffonde passivamente attraverso i canali idrofili della membrana cellulare esterna formati da proteine; successivamente esso viene trasportato (secondo un meccanismo energia-dipendente) attraverso la membrana citoplasmatica interna.

Il meccanismo d'azione che sta alla base della penetrazione all'interno dei batteri Gram+ è meno chiaro; certo è il coinvolgimento di un meccanismo di trasporto energia-dipendente.

All'interno della cellula batterica, le tetraciclina si legano alla subunità 30S dei ribosomi a livello dei quali impediscono il contatto tra l'aminoacil-tRNA ed il complesso mRNA-ribosoma bloccando l'allungamento della catena polipeptidica in formazione.

La resistenza alle tetraciclina si sviluppa lentamente ed è mediata da plasmidi.

La colistina (colistimetato di sodio) è un antibiotico battericida isolato dal *Bacillus Colistinus*. L'attività antimicrobica della colistina è limitata ai batteri Gram-, ivi compresi *Pseudomonas* e *Haemophilus*.

Tale antibiotico è un agente tensioattivo anfotero pertanto interagisce con i fosfolipidi delle membrane cellulari compromettendone l'integrità strutturale e quindi la permeabilità.

Le associazioni colistina-tetraciclina o colistina-cloramfenicolo presentano sinergismo d'azione.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il cloramfenicolo è disponibile per uso orale sotto forma di farmaco attivo e profarmaco inattivo (cloramfenicolo palmitato). In condizioni normali, il legame esterico del cloramfenicolo palmitato viene idrolizzato nel duodeno ad opera delle lipasi pancreatiche. Il cloramfenicolo viene assorbito dal tratto gastrointestinale e con la somministrazione di 1g si raggiungono concentrazioni plasmatiche massime di 10 - 13 µg/ml entro 2-3 ore. Il cloramfenicolo diffonde bene nei liquidi dell'organismo (liquido cefalorachidiano, bile), nel latte e attraversa la placenta. In seguito ad iniezione sottocongiuntivale penetra nell'umore acqueo. La principale via metabolica è quella epatica; l'escrezione è urinaria.

Per la spiccata solubilità, il cloramfenicolo, applicato localmente nel sacco congiuntivale sotto forma di collirio o di unguento oftalmico, penetra nei tessuti oculari molto più rapidamente ed a concentrazioni più elevate rispetto ad altri antibiotici e pertanto rappresenta un farmaco di elezione anche nel trattamento delle infezioni intraoculari.

Anche la somministrazione per via endovenosa assicura elevate concentrazioni di farmaco a livello oculare.

La maggior parte delle tetraciclina viene assorbita anche se non completamente dal tratto gastrointestinale. L'assorbimento è maggiore a stomaco vuoto; è minore nei segmenti più distali del tratto gastrointestinale. Viene comunque alterato dall'ingestione concomitante di latte, gel di idrossido di alluminio, sali di calcio, magnesio, ferro e subsalicilato di bismuto. Dopo somministrazione orale, l'ossitetraciclina e la tetraciclina raggiungono concentrazioni plasmatiche massime entro 2-4 ore. Questi farmaci presentano tempi di dimezzamento pari a 6-12 ore. Con somministrazioni di 250 mg ogni 6 ore si ottengono concentrazioni plasmatiche massime di 2-2.5 µg/ml. Le tetraciclina si concentrano nel fegato e sono escrete per via biliare nell'intestino da dove vengono parzialmente riassorbite. Le tetraciclina attraversano la placenta ed entrano nella circolazione fetale e nel liquido amniotico. Le concentrazioni di tetraciclina nel plasma del cordone ombelicale raggiungono il 60% e nel liquido amniotico il 20% di quelle presenti nella circolazione materna. Concentrazioni relativamente elevate vengono rinvenute nel latte materno. La principale via di escrezione è quella renale ma tali antibiotici vengono eliminati anche con le feci.

La tetraciclina in seguito ad applicazione locale è scarsamente assorbita a livello sistemico.

La colistina (colistimetato di sodio) non viene assorbita se somministrata per via orale. L'assorbimento è scarso in seguito ad applicazione sulle mucose; questo aumenta se la mucosa è infiammata. La somministrazione per via sottocongiuntivale determina concentrazioni intraoculari terapeutamente efficaci.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cloramfenicolo: la DL<sub>50</sub> nel topo è di 245 mg/Kg per via endovenosa, di 320 mg/Kg per via parenterale e di 1.500 - 2.500 mg/Kg per via orale.

Tetraciclina: la DL<sub>50</sub> nel topo è di 130 - 180 mg/Kg per via endovenosa e di 1.500 - 7.000 mg/Kg per os.

Colistina (colistimetato di sodio): la  $DL_{50}$  nel topo per via endoperitoneale è di 300 mg/Kg. Studi preclinici condotti al fine di valutare la tollerabilità locale e generale dopo applicazione prolungata (90 giorni) di Colbiocin sulla cute scarificata del ratto non hanno riportato alcuna differenza comportamentale negli animali trattati; l'accrescimento corporeo è risultato normale e così anche i valori ematologici e ponderali.

Per quanto concerne la tollerabilità locale e generale di Colbiocin dopo applicazione per 90 giorni nel sacco congiuntivale del coniglio, non sono state rilevate alterazioni nel comportamento o mortalità; normale l'accrescimento corporeo; normale la risposta della secrezione lacrimale alla pilocarpina; nella norma i parametri ematologici e chimici.

L'assorbimento sistemico di Colbiocin somministrato localmente è scarso e ciò è dimostrato dall'assenza di attività antibatterica nel plasma.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Paraffina liquida - lanolina anidra - vaselina bianca.

### **6.2 Incompatibilità**

Non note.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Dopo la prima apertura: 28 giorni. Trascorso questo periodo, il medicinale residuo deve essere eliminato.

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

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

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

Tubo di alluminio da 5 g.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale vanno smaltiti secondo le indicazioni previste dalla normativa vigente.

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

S.I.F.I. S.p.A. - Sede legale: Via Ercole Patti, 36 - 95025 Aci S. Antonio (CT)

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

Colbiocin 10 mg/g / 180.000 UI/g / 5 mg/g unguento oftalmico - tubo da 5 g

AIC 020605022

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

Data della prima autorizzazione: 09 settembre 1965

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

Data della determinazione AIFA

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Colbiocin 4 mg/ml / 180.000 UI/ml / 4,2 mg/ml collirio, polvere e solvente per soluzione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione ricostituita contiene:

Principi attivi:

Cloramfenicolo	4 mg
Colistimetato di sodio	180.000 U.I.
Tetraciclina	4,2 mg (come Tetraciclina cloridrato 4,56 mg).

Eccipienti con effetti noti:

benzalconio cloruro  
sodio solfito

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, polvere e solvente per soluzione.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Colbiocin è indicato negli adulti per il trattamento delle infezioni oculari esterne quali congiuntiviti batteriche, tracoma, blefariti, cheratiti batteriche, ulcere corneali, dacriocistiti.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Una o due gocce 3 - 4 volte al giorno o secondo prescrizione medica.

*Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Colbiocin nei bambini (età inferiore a 12 anni) e negli adolescenti (età compresa tra 12 e 18 anni) non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. L'uso di Colbiocin in questa fascia di età non è raccomandato.

Modo di somministrazione

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale e la somministrazione vedere il paragrafo 6.6.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

L'uso prolungato di antibiotici anche per uso locale può condurre alla crescita di microrganismi non sensibili agli stessi.

Nel caso in cui non si verificasse, in un ragionevole intervallo di tempo, un evidente miglioramento clinico o se si verificassero manifestazioni di sensibilizzazione ai componenti del medicinale, occorre sospendere il trattamento ed intraprendere una terapia adeguata.

Sono stati descritti rari casi di insufficienza midollare a seguito dell'impiego protratto di cloramfenicolo per uso locale. Per tale motivo Colbiocin va usato per brevi periodi, salvo esplicita indicazione del medico.

Colbiocin collirio contiene sodio solfito: tale sostanza può causare raramente gravi reazioni di ipersensibilità e broncospasmo.

Colbiocin collirio contiene benzalconio cloruro, che è utilizzato come conservante. Il benzalconio cloruro può causare cheratopatia puntata e/o cheratopatia tossico-ulcerativa e irritazione oculare. Un attento monitoraggio è richiesto nel caso di uso frequente o prolungato di Colbiocin collirio o in condizioni in cui è compromessa la cornea.

Le lenti a contatto morbide possono assorbire il benzalconio cloruro: devono essere rimosse prima di somministrare Colbiocin collirio e possono essere riapplicate dopo 15 minuti.

Il benzalconio cloruro è noto scolorire le lenti a contatto morbide.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Colbiocin nei bambini (età inferiore a 12 anni) e negli adolescenti (età compresa tra 12 e 18 anni) non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

L'uso di Colbiocin in questa fascia di età non è raccomandato.

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

Non sono stati condotti studi di interazione tra Colbiocin e altri medicinali.

Esistono studi di interazione dopo somministrazione sistemica: il cloramfenicolo inibisce gli enzimi microsomiali epatici del complesso citocromo P450. Tale azione può prolungare il tempo di dimezzamento di alcuni farmaci quali dicumarolo, fenitoina, clorpropamide e tolbutamide, amplificandone gli effetti. Inoltre, la somministrazione cronica di fenobarbitale o quella acuta di rifampicina riducono il tempo di dimezzamento del cloramfenicolo riducendone gli effetti.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### *Gravidanza*

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

Gli studi sugli animali non indicano assorbimento sistemico apprezzabile dei principi attivi dopo somministrazione locale del medicinale (vedere paragrafo 5.3).

L'uso di Colbiocin durante la gravidanza non è raccomandato.

##### *Allattamento*

Non ci sono informazioni sufficienti sull'escrezione dei principi attivi di Colbiocin o dei loro metaboliti nel latte materno. Potenziali rischi per i neonati/lattanti non possono essere esclusi.

L'uso di Colbiocin durante l'allattamento non è raccomandato.

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

Colbiocin collirio non influisce sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La frequenza degli effetti indesiderati di seguito riportati è definita utilizzando le seguenti convenzioni:

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 definita sulla base dei dati disponibili).

##### *Patologie dell'occhio*

###### Molto rari:

- irritazione oculare.

##### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

###### Molto rari:

- sensibilizzazione cutanea;
- bruciore;
- gonfiore;
- prurito;
- vescicole.

#### **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 sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio.

#### Popolazione pediatrica

Nei neonati, specialmente in quelli prematuri, eccessive concentrazioni di cloramfenicolo possono provocare reazioni tossiche anche letali.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antinfettivi, in associazione; ATC: S02AA30

Il cloramfenicolo è un antibiotico batteriostatico ad ampio spettro attivo su batteri Gram+ e Gram-, micoplasmi, rickettsie e clamidie. Il farmaco penetra all'interno della cellula batterica attraverso un meccanismo di diffusione facilitata; agisce legandosi reversibilmente con le subunità 50S del ribosoma batterico, impedendo il legame dell'estremità dell'mRNA contenente l'aminoacido alla subunità ribosomiale.

L'interazione tra la peptidil-transferasi e l'aminoacido non avviene e la formazione del legame peptidico viene inibita e così anche la sintesi proteica. Alcune specie batteriche possono sviluppare una resistenza mediata da plasmidi.

La tetraciclina è un antibiotico batteriostatico attivo su batteri Gram+ e Gram-, clamidie, micoplasmi, rickettsie ed amebe. Le tetracicline inibiscono la sintesi proteica dei batteri. La loro sede d'azione è il ribosoma batterico. Nei germi Gram- l'antibiotico diffonde passivamente attraverso i canali idrofili della membrana cellulare esterna formati da proteine; successivamente esso viene trasportato (secondo un meccanismo energia-dipendente) attraverso la membrana citoplasmatica interna.

Il meccanismo d'azione che sta alla base della penetrazione all'interno dei batteri Gram+ è meno chiaro; certo è il coinvolgimento di un meccanismo di trasporto energia-dipendente.

All'interno della cellula batterica, le tetracicline si legano alla subunità 30S dei ribosomi a livello dei quali impediscono il contatto tra l'aminoacil-tRNA ed il complesso mRNA-ribosoma bloccando l'allungamento della catena polipeptidica in formazione.

La resistenza alle tetracicline si sviluppa lentamente ed è mediata da plasmidi.

La colistina (colistimetato di sodio) è un antibiotico battericida isolato dal *Bacillus Colistinus*. L'attività antimicrobica della colistina è limitata ai batteri Gram-, ivi compresi *Pseudomonas* e *Haemophilus*.

Tale antibiotico è un agente tensioattivo anfotero pertanto interagisce con i fosfolipidi delle membrane cellulari compromettendone l'integrità strutturale e quindi la permeabilità.

Le associazioni colistina-tetraciclina o colistina-cloramfenicolo presentano sinergismo d'azione.

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il cloramfenicolo è disponibile per uso orale sotto forma di farmaco attivo e profarmaco inattivo (cloramfenicolo palmitato). In condizioni normali, il legame estereo del cloramfenicolo palmitato viene idrolizzato nel duodeno ad opera delle lipasi pancreatiche. Il cloramfenicolo viene assorbito dal tratto gastrointestinale e con la somministrazione di 1g si raggiungono concentrazioni plasmatiche massime di 10 - 13 µg/ml entro 2-3 ore. Il cloramfenicolo diffonde bene nei liquidi dell'organismo (liquido cefalorachidiano, bile), nel latte e attraversa la placenta. In seguito ad iniezione sottocongiuntivale penetra nell'umore acqueo. La principale via metabolica è quella epatica; l'escrezione è urinaria.

Per la spiccata solubilità, il cloramfenicolo, applicato localmente nel sacco congiuntivale sotto forma di collirio o di unguento oftalmico, penetra nei tessuti oculari molto più rapidamente ed a concentrazioni più elevate rispetto ad altri antibiotici e pertanto rappresenta un farmaco di elezione anche nel trattamento delle infezioni intraoculari.

Anche la somministrazione per via endovenosa assicura elevate concentrazioni di farmaco a livello oculare.

La maggior parte delle tetracicline viene assorbita anche se non completamente dal tratto gastrointestinale. L'assorbimento è maggiore a stomaco vuoto; è minore nei segmenti più distali del tratto gastrointestinale. Viene comunque alterato dall'ingestione concomitante di latte, gel di idrossido di alluminio, sali di calcio, magnesio, ferro e subsalicilato di bismuto. Dopo somministrazione orale, l'ossitetraciclina e la tetraciclina raggiungono concentrazioni

plasmatiche massime entro 2-4 ore. Questi farmaci presentano tempi di dimezzamento pari a 6-12 ore. Con somministrazioni di 250 mg ogni 6 ore si ottengono concentrazioni plasmatiche massime di 2-2.5 µg/ml. Le tetracicline si concentrano nel fegato e sono escrete per via biliare nell'intestino da dove vengono parzialmente riassorbite. Le tetracicline attraversano la placenta ed entrano nella circolazione fetale e nel liquido amniotico. Le concentrazioni di tetracicline nel plasma del cordone ombelicale raggiungono il 60% e nel liquido amniotico il 20% di quelle presenti nella circolazione materna. Concentrazioni relativamente elevate vengono rinvenute nel latte materno. La principale via di escrezione è quella renale ma tali antibiotici vengono eliminati anche con le feci.

La tetraciclina in seguito ad applicazione locale è scarsamente assorbita a livello sistemico.

La colistina (colistimetato di sodio) non viene assorbita se somministrata per via orale. L'assorbimento è scarso in seguito ad applicazione sulle mucose; questo aumenta se la mucosa è infiammata. La somministrazione per via sottocongiuntivale determina concentrazioni intraoculari terapeuticamente efficaci.

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

Cloramfenicolo: la DL<sub>50</sub> nel topo è di 245 mg/Kg per via endovenosa, di 320 mg/Kg per via parenterale e di 1.500 - 2.500 mg/Kg per via orale.

Tetraciclina: la DL<sub>50</sub> nel topo è di 130 - 180 mg/Kg per via endovenosa e di 1.500 - 7.000 mg/Kg per os.

Colistina (colistimetato di sodio): la DL<sub>50</sub> nel topo per via endoperitoneale è di 300 mg/Kg.

Studi preclinici condotti al fine di valutare la tollerabilità locale e generale dopo applicazione prolungata (90 giorni) di Colbiocin sulla cute scarificata del ratto non hanno riportato alcuna differenza comportamentale negli animali trattati; l'accrescimento corporeo è risultato normale e così anche i valori ematologici e ponderali.

Per quanto concerne la tollerabilità locale e generale di Colbiocin dopo applicazione per 90 giorni nel sacco congiuntivale del coniglio, non sono state rilevate alterazioni nel comportamento o mortalità; normale l'accrescimento corporeo; normale la risposta della secrezione lacrimale alla pilocarpina; nella norma i parametri ematologici e chimici.

L'assorbimento sistemico di Colbiocin somministrato localmente è scarso e ciò è dimostrato dall'assenza di attività antibatterica nel plasma.

### Valutazione del rischio ambientale (*Environmental Risk Assessment, ERA*)

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

Il calcolo della PEC nelle acque superficiali di colistimetato di sodio non è stato effettuato in quanto non previsto per i composti polipeptidici dalla normativa in vigore.

Ogni goccia di Colbiocin contiene 0,02 mg di cloramfenicolo e 0,021 mg di tetraciclina. Il valore calcolato di PEC Surface Water derivante dalla somministrazione del collirio, sia per cloramfenicolo che per tetraciclina, è 0,0008 µg/L. Questo valore è più basso del limite inferiore (0,01 µg/L) previsto dalla linea guida sulla valutazione del rischio ambientale e quindi non è probabile che la quantità di cloramfenicolo e tetraciclina nell'uso normale del prodotto rappresenti un rischio per l'ambiente acquatico.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Borace - Acido borico - Disodio edetato - Polisorbato 80 - Sodio solfito - Benzalconio cloruro - Acqua depurata.

### **6.2 Incompatibilità**

Non note.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Dopo la prima apertura: 15 giorni. Trascorso questo periodo, il medicinale residuo deve essere eliminato.

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

Conservare in frigorifero (2-8 °C).

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

La confezione di Colbiocin collirio contiene 2 flaconi (A+B) e un contagocce sterile per la preparazione estemporanea di 5 ml di soluzione.

Il flacone A contiene il solvente (soluzione acquosa); flacone in LDPE comprensivo di contagocce e tappo a vite.

Il flacone B contiene la miscela di polveri; flacone di vetro ambrato con tappo di gomma e chiusura con capsula di alluminio.

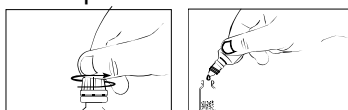
## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### Preparazione della soluzione estemporanea

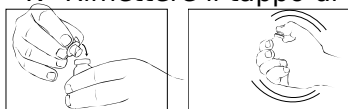
1. Lavarsi le mani.
2. Rimuovere la capsula di alluminio e il tappo di gomma dal flacone B, avendo cura di toccare ed appoggiare il tappo solo sulla parte esterna.



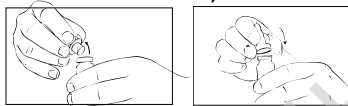
3. Aprire il flacone A e versare lentamente la soluzione acquosa nel flacone B.



4. Rimettere il tappo di gomma sul flacone B ed agitare bene.



5. Togliere il tappo al flacone B ed avvitare il contagocce sterile (incluso nella confezione).



6. Per la somministrazione del medicinale, dopo aver tolto il tappino di protezione del contagocce, capovolgere il flacone ed instillare premendo, facendo attenzione a non toccare l'occhio o la palpebra con la punta del contagocce.



Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale vanno smaltiti secondo le indicazioni previste dalla normativa vigente.

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

S.I.F.I. S.p.A. - Sede legale: Via Ercole Patti, 36 - 95025 Aci S. Antonio (CT)

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

Colbiocin 4 mg/ml / 180.000 UI/ml / 4,2 mg/ml collirio, polvere e solvente per soluzione - 1 flacone solvente + 1 flacone polvere

AIC .....

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

Data della determinazione AIFA

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Data della determinazione AIFA