

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TOBRAMICINA EG "0,3% collirio, soluzione"

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml contengono: *Principio attivo*: Tobramicina: 0.3 g
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 EG 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

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

Popolazione pediatrica

TOBRAMICINA EG collirio, soluzione 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.

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.

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 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 Tobramicina EG è somministrata in concomitanza a terapia aminoglicosidica sistemica.
- Si deve usare cautela nel prescrivere Tobramicina EG collirio 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 Tobramicina EG collirio può indurre una crescita anomala di organismi non sensibili, inclusi i funghi. Se si verifica una sovra infezione, è necessario instaurare una terapia adeguata.
- Si raccomanda di non indossare lenti a contatto durante il trattamento di un'infezione oculare.
- TOBRAMICINA EG 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 TOBRAMICINA EG collirio e di attendere almeno 15 minuti dopo l'instillazione della dose prima di riapplicarle.

4.5. Interazioni con altri medicinali e 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 Tobramicina EG collirio.

Gravidanza

Non esistono dati adeguati relativi all'uso topico oftalmico di tobramicina in donne in gravidanza. Gli studi negli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva. La tobramicina non è raccomandata durante la 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, 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. Tobramicina EG 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 di usare macchinari

TOBRAMICINA EG 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 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	Non comune: ipersensibilità.
Patologie del sistema nervoso	Non comune: cefalea.
Patologie dell'occhio	Comune: fastidio oculare, iperemia oculare. Non comune: 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	Non comune: orticaria, dermatite, madarosi, leucoderma, prurito, cute secca.

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

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni anafilattiche
Patologie dell'occhio	Allergia oculare, irritazione oculare, prurito palpebrale
Patologia 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.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: oftalmologici – antinfettivi - antibiotici
Codice ATC: S01AA12 tobramicina

Meccanismo d'azione

TOBRAMICINA EG collirio contiene 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 microrganismi siano suscettibili alla tobramicina presente in Tobramicina EG. 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 Tobramicina EG. 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 microrganismi 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

La DL50 della tobramicina somministrata per via endovenosa nel topo è di 118 mg/kg. Studi sulla tossicità acuta, per somministrazione topica oculare nel coniglio, hanno dimostrato che la tobramicina non esplica effetti irritativi locali. La somministrazione di tobramicina, per via topica oculare ripetuta nel coniglio per tre settimane, non ha evidenziato effetti irritativi a livello locale come pure effetti farmaco-tossici a livello sistemico.

Tossicità embrio-fetale, cancerogenesi e mutagenesi

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

Tyloxapol, Benzalconio cloruro, Acido bórico, 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

Un 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

EG S.p.A., Via Pavia, 6 – 20136 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“0,3% collirio, soluzione” flacone da 5 ml: AIC n. 042775015

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Maggio 2014 / Maggio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco