

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL PRODOTTO MEDICINALE

Tobraluxcort 3 mg/ml + 1 mg/ml collirio, soluzione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1ml di soluzione contiene 3mg di tobramicina e 1,30mg di desametasone sodio fosfato equivalente a 1mg di desametasone.

Eccipienti con effetto noto: benzalconio cloruro 0.1mg/ml

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere la sezione 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione

Soluzione chiara, incolore

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Controllo della sintomatologia infiammatoria e profilassi delle infezioni secondarie dopo interventi di chirurgia oculare. Da somministrare sotto stretta sorveglianza dell'oculista.

Quando si prescrive Tobraluxcort bisogna tenere in considerazione l'importanza di disporre di una guida all'uso appropriato di agenti antibatterici.

#### 4.2 Posologia e metodo di somministrazione

Collirio

Per prevenire contaminazione del dosatore e della soluzione, si deve fare attenzione a non toccare la palpebra, l'area circostante o altre superfici con il flacone contagocce. Il flacone contagocce deve essere tenuto ben chiuso quando non viene usato.

In caso di un' applicazione topica concomitante di altri farmaci oftalmici è necessario porre un intervallo di 5-10 minuti tra un'applicazione e l'altra.

*Adulti*

Instillare 1 goccia nel sacco congiuntivale ogni 4 o 6 ore mentre il paziente è sveglio. Durante le prime 24 o 48 ore il dosaggio può essere aumentato ad 1 goccia ogni due ore mentre il paziente è sveglio. La terapia deve continuare per 14 giorni. La frequenza dovrebbe diminuire gradualmente con il miglioramento della sintomatologia clinica. Fare attenzione a non interrompere troppo presto la terapia.

*Uso negli anziani*

Studi clinici hanno dimostrato che negli anziani non sono necessarie modifiche della posologia .

#### *Pazienti pediatrici*

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state dimostrate

#### *Uso nei casi di insufficienza renale o epatica*

Non sono stati condotti studi in pazienti con insufficienza renale o epatica.

In ogni caso, in pazienti con insufficienza epatica o renale non si ritiene siano necessarie modifiche del dosaggio (vedi sezione 5.2)

In caso di un' applicazione topica concomitante di altri farmaci oftalmici è necessario porre un intervallo di 15 minuti tra una applicazione e l'altra.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nella sezione 6.1
- Cheratite epiteliale da Herpes Simplex (cheratite dendritica), vaiolo vaccino, varicella ed altre infezioni virali della cornea o e della congiuntiva
- Infezioni oculari da micobatteri causate da, ma non limitate a, bacilli resistenti agli acidi come *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, o *Mycobacterium avium*.
- Micosi dell'occhio
- Glaucoma
- Infezioni purulente dell'occhio non trattate

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso**

Solo per uso oftalmico. Non somministrare per via iniettabile od orale .

L'uso prolungato (oltre la durata massima consigliata nel trattamento clinico [14 giorni]) potrebbe provocare ipertensione oculare/glaucoma oculare con conseguenti danni al nervo ottico o riduzione della acuità visiva e del campo visivo.

L'uso prolungato di steroidi può inoltre causare la formazione di cataratta sub capsulare posteriore. L'uso prolungato può inoltre causare infezioni oculari secondarie a causa della ridotta risposta immunitaria del paziente. L'uso prolungato di steroidi può portare ad una diminuzione dell'attività della corteccia surrenalica.

L'uso di corticosteroidi può mascherare od aggravare infezioni acute purulente a carico dell'occhio. Nelle malattie che provocano assottigliamento della cornea o della sclera, l'uso di corticosteroidi topici, può causare perforazione. E' consigliato controllare frequentemente la pressione endoculare.

In alcuni pazienti può verificarsi sensibilizzazione agli antibiotici aminoglicosidici somministrati per via topica. Se tale fenomeno persiste il trattamento deve essere sospeso.

In pazienti trattati con tobramicina per via topica associata ad una terapia aminoglicosidica sistemica , la concentrazione nel siero dovrebbe essere, per precauzione, controllata regolarmente.

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 o sistemica. Il rischio di sensibilizzazione aumenta se il trattamento viene ripetuto. Come altre preparazioni antibiotiche, l'uso prolungato di Tobraluxcort può causare, la crescita di microrganismi non sensibili. In caso di superinfezione è necessario avviare una terapia appropriata.

E' stato riportato che il benzalconio cloruro,conservante presente nel Tobraluxcort ,causa cheratopatia puntata e/o cheratopatia ulcerosa tossica. Il benzalconio cloruro può causare irritazione dell'occhio e decolorare le lenti a contatto morbidi. Le lenti a contatto devono essere tolte prima della somministrazione e si deve attendere almeno 15 minuti dall'instillazione prima di reinserirle.

Per ridurre il riassorbimento sistemico del farmaco,dopo l'applicazione del collirio si consiglia di tenere la palpebra e il condotto lacrimale chiusi per 2 minuti.

#### **4.5 Interazione con altri prodotti medicinali e altre forme di interazione**

Non sono stati condotti studi specifici sull'interazione del collirio ,che contiene una soluzione combinata di tobramicina e desametasone.

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

##### *Gravidanza*

Non esistono dati riguardanti l'uso di desametasone e tobramicina nelle donne in gravidanza. I corticosteroidi passano attraverso la placenta. Effetti teratogenici sono stati osservati sugli animali (vedi sezione 5.3). In ogni caso non esistono prove di effetti teratogenici . Dopo l'uso sistemico di elevate dosi di corticosteroidi sono stati riportati effetti su neonati/non nati (inibizione della crescita intrauterina, inibizioni della funzione della corteccia surrenale).In ogni caso questi effetti non sono stati riferiti dopo instillazione oculare.

Non esistono sufficienti dati riguardanti l'uso di desametasone e tobramicina , per via sistemica od oculare, nelle donne in gravidanza. Rari casi di danni neonatali all'apparato cocleo vestibolare sono stati riportati dopo l'uso sistemico di altri aminoglicosidi. In studi condotti su diverse specie di animali(vedi sezione 5.3) sono stati riportati effetti sull'apparato cocleo vestibolare e sulla funzione renale. In ogni caso dopo somministrazione oculare è atteso un ridotto assorbimento sistemico

Tobraluxcort collirio dovrebbe essere usato durante una gravidanza solo se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per il feto.

##### *Allattamento*

Non è noto se il desametasone venga escreto attraverso il latte materno tuttavia altri corticosteroidi lo sono anche se quantità esternamente basse. Dopo somministrazione sistemica la tobramicina viene escreta nel latte materno in piccole quantità . Durante le prime settimane di vita Tobraluxcort collirio dovrebbe essere usato con cautela, perché in quel periodo il neonato potrebbe avere un alto assorbimento e una ridotta eliminazione del medicinale. Tobraluxcort può essere usato nei successivi periodi di allattamento.

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

Sebbene non siano stati condotti studi specifici, considerate le proprietà farmacodinamiche dimostrate, il prodotto ha una trascurabile influenza sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari.Se si manifesta, come con l'uso di altri colliri,un offuscamento transitorio della visione dopo l'instillazione, il paziente deve attendere che la visione torni chiara prima di guidare veicoli od usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse più spesso riscontrate durante il trattamento con tobramicina/desametasone sono riconducibili a reazioni di ipersensibilità dell'occhio (< 4% dei pazienti). Queste includono fastidio

oculare, irritazione dell'occhio, dolore dell'occhio, iperemia oculare, prurito dell'occhio e sensazione di corpo estraneo nell'occhio

Le seguenti reazioni avverse sono state descritte durante trattamento con tobramicina/desametasone o uno dei loro componenti. Sono state classificate secondo la seguente convenzione: E s: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10000$ ), non conosciute (non stimabili con i dati disponibili).

All'interno di ogni classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

### **Infezioni e infestazioni**

Poco comuni : superinfezioni da funghi, infezione da virus herpes, superinfezione batterica

### **Patologie del sistema nervoso**

Comune: mal di testa

### **Patologie dell'occhio**

Comune: dolore dell'occhio, irritazione dell'occhio, iperemia oculare, eritema della palpebra, sensazione anomala nell'occhio.

Non comune: congiuntivite, cheratiti, occhio secco, allergia oculare, edema congiuntivale, lentezza di riflessi della pupilla alla luce, edema palpebrale, prurito oculare, aumento della lacrimazione, fastidio oculare, visione offuscata, sensazione di corpo estraneo nell'occhio.

Molto raro: perforazione della cornea, cataratta sub capsulare posteriore.

### **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**

Comune: gocciolamento retronasale

Poco comune: laringospasmo, rinorrea

### **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

Poco comune: sintomi allergici nascosti , ritardata cicatrizzazione delle ferite

### **Esami diagnostici**

Poco comune: aumento della pressione intraoculare (con possibile sviluppo di glaucoma)

### **Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura**

Molto raro: danni del nervo ottico

### **Per il desametasone**

- **Patologie dell'occhio** Molto comuni: aumento della pressione intraoculare (dopo 2 settimane di trattamento)

- Comuni: fastidio, irritazione, bruciore, fitte dolorose, prurito e visione offuscata possono di frequente verificarsi subito dopo l'instillazione.. Questi eventi sono di solito leggeri e transitori e non hanno conseguenze
- Non comuni: allergia e ipersensibilità
- Eventi avversi collegati all'uso specifico di corticosteroidi sono : ritardo della cicatrizzazione delle ferite, rischio di cataratta capsulare posteriore, infezioni opportunistiche, e glaucoma
- Molto rari: congiuntivite, midriasi, edema facciale, ptosi, uveite da corticosteroidi, calcificazione della cornea, cheratopatia del cristallino, modifica dello spessore della cornea, edema ed ulcerazioni della cornea. Nelle malattie che causano l'assottigliamento della cornea l'applicazione topica degli steroidi hanno in alcuni casi portato alla perforazione.

#### **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

- Non comuni: in caso di applicazioni frequenti si può manifestarsi assorbimento sistemico con depressione della funzionalità surrenalica.

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### **Sintomi:**

I sintomi di sovradosaggio di Tobraluxcort (cheratite puntata, eritema, aumento della lacrimazione, edema e prurito palpebrale, glaucoma) possono essere simili agli effetti indesiderati che si sono manifestati in alcuni pazienti.

Sintomi da ingestione accidentale di Tobraluxcort sono sconosciuti. L'assorbimento dopo somministrazione orale di tobramicina è minimo.

##### **Trattamento:**

In caso di sovradosaggio locale il trattamento dovrebbe essere interrotto; lavare quindi l'occhio con acqua corrente tiepida.

In caso di sovradosaggio di desametasone per via orale , così come per altri corticosteroidi, può essere presa in considerazione l'eventualità di effettuare, subito dopo l'ingestione, una lavanda gastrica o provocare il vomito

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Gruppo farmaco terapeutico: oftalmologici, agenti antinfiammatori e antinfettivi associati

Codice ATC S01CA01

#### Meccanismo di azione

Tobraluxcort collirio agisce attraverso un doppio meccanismo di azione: l'attività antinfiammatoria del desametasone e quella antinfettiva della tobramicina, un antibiotico

#### Desametasone

E' ben nota l'efficacia dell'uso dei corticosteroidi nel trattamento delle patologie infiammatorie dell'occhio. L'attività antinfiammatoria dei corticosteroidi si esercita attraverso la inibizione delle molecole di adesione delle cellule endoteliali vascolari, ciclossigenasi I o II, espressione delle citochine. Questa azione determina una ridotta formazione dei mediatori chimici pro- infiammatori che inibiscono l'adesione dei leucociti circolanti all'endotelio vascolare, prevenendo così la loro attività di aggressione al tessuto oculare sede dell'infiammazione. In confronto ad altri steroidi, il desametasone ha dimostrato attività antinfiammatoria con ridotta attività mineralcorticoide, ed è uno degli agenti antinfiammatori più potenti.

### Tobramicina

La tobramicina è un antibiotico aminoglicosidico con attività battericida a largo spettro. Esso esercita il suo effetto primario sulle cellule batteriche inibendo la sintesi e l'assemblaggio dei polipeptidi nel ribosoma.

### Relazione PK/PD

Il parametro PK/PD per gli aminoglicosidi per quanto riguarda l'efficacia è la concentrazione massima serica in relazione al valore MIC ( $C_{max}/MIC$ ) e all' $AUC$  su valore MIC ( $AUC/MIC$ ).

### Meccanismo di resistenza

La resistenza alla tobramicina si sviluppa attraverso diversi meccanismi che comprendono: 1) alterazione della subunità ribosomiale nella cellula batterica; 2) interferenze con il trasporto della tobramicina all'interno della cellula; 3) inattivazione della tobramicina tramite un insieme di enzimi adenilici, fosforilici e acetilici. L'informazione genetica per la produzione di enzimi inattivanti può essere trasportata sui cromosomi batterici o plasmidi. Può verificarsi resistenza incrociata con altri amino glicosidi.

### Breakpoints

I breakpoints riportati nella tabella in basso 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 chimico-fisiche possono influenzare l'attività del farmaco nella sede di somministrazione.

In accordo a quanto stabilito da EUCAST, per la tobramicina sono definiti i seguenti breakpoints:

Enterobacteriaceae	$S \leq 2 \text{ mg/l}$ , $R > 4 \text{ mg/l}$
Pseudomonas	$S \leq 4 \text{ mg/l}$ , $R > 4 \text{ mg/l}$
Acinetobacter	$S \leq 4 \text{ mg/l}$ , $R > 4 \text{ mg/l}$
Stafilococcus	$S \leq 1 \text{ mg/l}$ , $R > 1 \text{ mg/l}$
Non specie-correlato	$S \leq 2 \text{ mg/l}$ , $R > 4 \text{ mg/l}$

La prevalenza di resistenza acquisita per le specie individuate può variare geograficamente e nel tempo. Sono pertanto auspicabili informazioni locali sulla resistenza, specialmente durante il trattamento di gravi infezioni. A seconda delle 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.

<b>Specie comunemente suscettibili</b>
<u>Microorganismi Aerobi Gram-positivi</u>
Bacillus megaterium
Bacillus pumilus
Corynebacterium accolens
Corynebacterium bovis
Corynebacterium macginleyi
Corynebacterium pseudodiphtheriticum
Kocuria kristinae
Staphylococcus aureus (suscettibile alla meticillina- MSSA)
Staphylococcus epidermis (suscettibile alla meticillina - MSSE)
Staphylococcus hominis (suscettibile alla meticillina - MSSHom)
Staphylococcus lugunensis (suscettibile alla meticillia - MSSL)
<u>Microorganismi aerobi Gram-negativi</u>
Acinetobacter junii
Acinetobacter ursingii
Citrobacter koseri
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Moraxella osloensis
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa

<b>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema</b>
Bacillus cereus
Bacillus thuringiensis
Kocuria rhizophila
Acinetobacter baumannii
Serratia marcescens
<b>Organismi intrinsecamente resistenti</b>
<u>Microorganismi aerobi Gram-positivi</u>
Enterococci faecalis
Staphylococcus haemolyticus (susceptibile alla meticillina - MSSHaem)
Staphylococcus aureus (resistente alla meticillina - MRSA)
Staphylococcus epidermidis (resistente alla meticillina - MRSE)
Staphylococcus haemolyticus (resistente alla meticillina - MRSHaem)
Streptococcus mitis
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus sanguis
<u>Microorganismi aerobi Gram-negativi</u>
Chryseobacterium indologenes
Haemophilus influenza
Stenotrophomonas maltophilia
<u>Anaerobi</u>
Propionibacterium acnes

## 5.2 Proprietà farmaco-cinetiche

### Tobramicina

Dopo somministrazione sistemica di tobramicina in pazienti con funzionalità renale normale, è stata osservata una emivita nel plasma di circa 2 ore. La tobramicina viene eliminata quasi esclusivamente attraverso la filtrazione glomerulare con scarsa o nulla biotrasformazione. Dopo somministrazione

oculare per 2 giorni di tobramicina collirio, seguendo lo schema posologico previsto, la concentrazione di tobramicina nel plasma era sotto il limite di determinazione nella maggior parte dei soggetti ( $\leq 0.25$  microgrammi/ml).

### Desametasone

Dopo somministrazione oculare, il desametasone viene assorbito nell'occhio, con massima concentrazione nella cornea e nell'umore acqueo, nell'arco di 1-2 ore. Il picco di concentrazione di desametasone nel plasma, dopo somministrazione oculare, varia da 220 a 888pg/ml ( $555 \pm 217$  pg/ml). Dopo somministrazione di una goccia contenente l'associazione tobramicina (3mg/ml) e desametasone (1 mg/ml) in ogni occhio 4 volte al giorno per due giorni consecutivi, il picco di concentrazione di desametasone nel plasma varia da 220 a 888pg/ml ( $555 \pm 217$ pg/ml). L'emivita nel plasma del desametasone è di circa 3 ore. Il desametasone viene eliminato in gran parte con metaboliti.

### **5.3 Dati di sicurezza preclinica**

La somministrazione topica di corticosteroidi ad animali in gravidanza può causare anomalie durante lo sviluppo del feto, come palatoschisi e ritardo della crescita intra uterina. Sulla base dei dati disponibili dopo somministrazione negli animali, il rischio di tossicità (tossicità renale, ototossicità) non può essere escluso dopo esposizione prenatale alla tobramicina che è superiore a quanto ci si aspetta dopo somministrazione oculare.

Altri dati preclinici non aggiungono informazioni rilevanti rispetto a quanto già riportato nelle altre sezioni del SPC.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Eccipienti**

Benzalconio cloruro

Tyloxapol

Cloruro di sodio

Solfato di sodio, anidro

Acido boricco

Acqua per iniezioni

Acido solforico e/o idrossido di sodio come correttore di pH

### **6.2 Incompatibilità**

Non vi sono incompatibilità

### **6.3 Periodo di validità**

30 mesi. Non utilizzare oltre 28 giorni dopo la prima apertura del contenitore.

### **6.4 Precauzioni speciali per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C

#### **6.5 Natura e contenuto della confezione**

Flacone contagocce bianco in polietilene con tappo a vite bianco in polipropilene

Confezione:flacone da 5 ml, collirio,soluzione

#### **6.6Precauzioni speciali 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**

SOOFT ITALIA SRL Contrada Molino 17- 63833 Montegiorio (FM)

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

AIC n 041909 019 3mg/ml +1mg/ml collirio, soluzione 1 flacone in LDPE da 5ml **9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE**

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