

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tobrabact 3,0 mg/ml Collirio, Soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 3 mg di tobramicina (0,3%).

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione

Soluzione chiara e incolore

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento topico antibiotico delle congiuntiviti, cheratiti ed ulcere corneali causate da ceppi sensibili alla tobramicina.

Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali previste sull'uso appropriato degli antibiotici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti e anziani

Instillare 1 goccia nel sacco congiuntivale inferiore dell'occhio 3-8 volte al giorno. Nei casi d'infezione più grave, instillare 1 goccia nell'occhio ogni ora fino all'ottenimento di un miglioramento, quindi ridurre gradualmente la dose.

Popolazione pediatrica

TOBRABACT soluzione oftalmica può essere usato in bambini dall'età di 1 anno o più alla stessa dose dell'adulto. I dati attualmente disponibili sono riportati nella sezione 5.1. La sicurezza e l'efficacia di questo medicinale nei bambini al di sotto dell'anno di età non sono state stabilite, e non sono disponibili dati a riguardo.

L'occlusione del dotto nasolacrimale o la chiusura della palpebra per 3 minuti possono ridurre l'assorbimento sistemico. Questo può comportare una riduzione degli effetti sistemici ed un aumento dell'attività locale del farmaco.

La durata del trattamento è da 5 a 15 giorni.

Istruzioni per l'uso:

- a. Lavarsi le mani accuratamente

- b. Evitare di toccare l'occhio o le palpebre con la punta dell'applicatore
- c. Instillare TOBRABACT soluzione oftalmica nel fornice inferiore dell'occhio, guardando verso l'alto e tirando delicatamente la palpebra inferiore verso il basso.
- d. Lasciare la palpebra inferiore e battere le palpebre molte volte per assicurarsi che la soluzione ricopra l'intera superficie dell'occhio.
- e. Chiudere l'occhio ed eliminare eventuali eccedenze.
- f. Chiudere il flacone dopo l'uso.

4.3 Controindicazioni

Questo prodotto non deve essere mai utilizzato in caso di ipersensibilità ad uno qualsiasi dei suoi componenti

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In alcuni pazienti si possono verificare reazioni di sensibilizzazione alla somministrazione topica di aminoglicosidi. Reazioni di ipersensibilità possono variare come severità da reazioni localizzate a generalizzate come eritema, prurito, orticaria, eruzione cutanea, anafilassi o reazioni anafilattoidi. Se si sviluppa ipersensibilità durante l'utilizzo di questo medicinale, occorre sospendere il trattamento.

Si può verificare ipersensibilità crociata ad altri aminoglicosidi e occorre considerare la possibilità che pazienti sensibilizzati alla tobramicina per uso topico possano essere sensibili ad altri aminoglicosidi topici o sistemici.

Si sono verificate reazioni avverse gravi, incluse neurotossicità, ototossicità e nefrotossicità in pazienti trattati con tobramicina per via sistemica. Si raccomanda prudenza quando è utilizzata congiuntamente ad altri colliri.

L'utilizzo prolungato di antibiotici, come questa soluzione oculare, può condurre alla crescita di microrganismi resistenti come i funghi. In caso di superinfezione, occorre iniziare un'appropriata terapia.

Se non si notano miglioramenti in un tempo breve o in caso di trattamento prolungato, il regolare monitoraggio medico, inclusi esami batteriologici con test di sensibilità antibiotica, consentirà di rilevare qualsiasi resistenza al prodotto e di modificare il trattamento nel caso si renda necessario.

Si raccomanda di evitare l'utilizzo di lenti a contatto durante il trattamento di un'infezione oculare. TOBRABACT contiene cloruro di benzalconio, che può causare irritazione oculare e decolorazione delle lenti a contatto morbide. Evitare il contatto con le lenti a contatto morbide. In ogni caso, se il medico considera appropriato utilizzare le lenti a contatto, il paziente deve essere avvisato di toglierle prima di somministrare TOBRABACT e attendere almeno 15 minuti prima di applicarle nuovamente.

La soluzione oftalmica non deve essere utilizzata per iniezione intraoculare o perioculare.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sebbene solo piccole quantità di tobramicina passino nel circolo sistemico dopo l'instillazione nell'occhio, devono essere prese in considerazione le interazioni riportate per la tobramicina sistemica.

La potenziale ototossicità e/o nefrotossicità della tobramicina può essere aumentata dall'uso concomitante di altri aminoglicosidi sistemici, polimixine, cefalotina, diuretici dell'ansa, amfotericina B e organoplatino.

Non devono essere instillate tetracicline oculari contemporaneamente al Tobrabact in quanto il tiloxapolo, uno dei costituenti di questo prodotto, non è compatibile chimicamente con le tetracicline.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non ci sono dati adeguati rispetto all'uso sistemico od oculare della tobramicina nelle donne in gravidanza. Sono stati riportati alcuni casi di danno cocleovestibolare neonatale dopo somministrazione sistemica di altri aminoglicosidi in donne in gravidanza. Studi effettuati su animali su un certo numero di specie dopo somministrazione di aminoglicosidi hanno rivelato danni cocleovestibolari e renali. Pertanto la tobramicina oftalmica deve essere usata durante la gravidanza solo se chiaramente indicata.

Allattamento:

Gli aminoglicosidi dopo la somministrazione sistemica passano nel latte materno in basse quantità. E' quindi possibile l'allattamento al seno durante il trattamento con tobramicina oftalmica, considerando la trascurabile quantità di sostanza che può essere assorbita dal neonato.

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

Possono verificarsi disturbi visivi correlati all'instillazione della soluzione. Se questo accade, il paziente deve astenersi dal guidare veicoli o usare macchinari finchè persiste il problema.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nel corso di studi clinici che hanno coinvolto 1016 pazienti, le reazioni avverse più comunemente riportate sono state iperemia oculare e fastidio oculare, verificatesi rispettivamente nell'1.4% e 1.2% circa dei pazienti.

Elenco tabulare delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con l'utilizzo di soluzioni oftalmiche di tobramicina 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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$), e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente. Le reazioni avverse sono state riportate durante gli studi clinici o durante l'esperienza post-marketing.

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario	<i>Non comune</i> : ipersensibilità <i>Non nota</i> : reazioni anafilattiche
Patologie del sistema nervoso	<i>Non comune</i> : cefalea

Patologie dell'occhio	<p><i>Comune:</i> fastidio oculare, iperemia oculare</p> <p><i>Non comune:</i> cheratite, abrasione corneale, Compromissione della visione, disturbi visivi, eritema della palpebra, edema congiuntivale, edema palpebrale, dolore oculare, occhi secchi, secrezione oculare, prurito oculare, lacrimazione aumentata</p> <p><i>Frequenza non nota:</i> allergia oculare, irritazione oculare, prurito della palpebra</p>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<p><i>Non comune:</i> orticaria, dermatite, madarosi, prurito, cute secca</p> <p><i>Non nota:</i> Eruzione cutanea</p>

Descrizione di reazioni avverse selezionate

In pazienti in trattamento sistemico con tobramicina, si sono verificate reazioni avverse gravi tra cui neurotossicità, ototossicità e nefrotossicità (vedere sezione 4.4).

In alcuni pazienti, può verificarsi una sensibilizzazione agli aminoglicosidi topici. Le reazioni di ipersensibilità possono variare come severità da reazioni localizzate a generalizzate, quali eritema, prurito, orticaria, eruzione cutanea, anafilassi o reazioni anafilattoidi (vedere sezione 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 riportato nel sito dell'Agenzia Italiana del Farmaco

Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

L'effetto clinico è improbabile con Tobrabact quando somministrato come collirio o quando il contenuto del flacone viene accidentalmente ingerito.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Antibiotico, aminoglicoside per uso topico

(S: organi di senso)

La tobramicina fa parte del gruppo di antibiotici degli aminoglicosidi ed esercita un effetto battericida interferendo con la sintesi delle proteine batteriche. La tobramicina appartiene agli antibiotici che mostrano un effetto post-antibiotico definito come una persistente inibizione della crescita batterica seguente al wash-

out. E' possibile l'istaurarsi di resistenza crociata con altri antibiotici aminoglicosidi (neomicina, gentamicina).

Spettro di attività antibatterica:

I seguenti valori MIC separano gli organismi sensibili da quelli mediamente sensibili e quelli mediamente sensibili da quelli resistenti:

S ≤ 4mg/l e R > 8mg/l

Per alcuni germi la prevalenza di resistenza acquisita può variare nel tempo e secondo l'area geografica, e quindi è preferibile possedere informazioni riguardo la prevalenza locale della resistenza ed in modo particolare nel trattamento delle infezioni gravi. Queste informazioni possono fornire solo una guida approssimativa sulla probabilità che un microorganismo sia sensibile alla tobramicina.

In casi in cui la resistenza di specifiche specie è nota variare nell'ambito dell'Europa, ciò è riportato di seguito:

CATEGORIE	Frequenza della resistenza acquisita in Europa (>10%) (valore limite)
<u>SENSIBILI</u>	
Gram-positivi aerobi	
<i>Corynebacterium</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i> sensibile alla Meticillina	0-12%
<i>Staphylococcus coagulans</i> negative sensibili alla Meticillina	0-20%
Gram-negativi aerobi	
<i>Acinetobacter</i>	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0-40%
<i>Branhamella catarrhalis</i>	
<i>Campylobacter</i>	
<i>Citrobacter freundii</i>	0-16%
<i>Citrobacter koseri</i>	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0-65%
<i>Enterobacter cloacae</i>	0-14%
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Klebsiella</i>	0-11%
<i>Morganella morganii</i>	
<i>Proteus mirabilis</i>	0-12%
<i>Proteus vulgaris</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0-36%
<i>Salmonella</i>	
<i>Serratia</i>	0-66%
<i>Shigella</i>	
<i>Yersinia</i>	

CATEGORIE

INTERMEDIA

(moderatamente intermedia in vitro)

Gram-negativi aerobi

Pasteurella

RESISTENTI

Gram positivi aerobi

Enterococcus

Nocardia asteroides

Staphylococcus Meticillina-resistente*

Streptococcus

Gram negativi aerobi

Alcaligenes

Burkholderia cepacia

Flavobacterium sp.

Providencia stuartii

Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobi

Batteri strettamente anaerobi

Altri

Chlamydia

Mycoplasma

Rickettsia

* La frequenza della resistenza alla meticillina per tutti gli stafilococchi può raggiungere il 50% in alcuni paesi Europei e particolarmente negli ambienti ospedalieri.

Nota: questo spettro corrisponde a quello delle forme sistemiche della tobramicina. Per quanto riguarda le preparazioni locali, le concentrazioni raggiunte *in situ* sono molto più elevate delle concentrazioni plasmatiche. Rimangono alcune perplessità riguardo la cinetica delle concentrazioni *in situ*, le condizioni fisico-chimiche locali che possono modificare l'attività dell'antibiotico e la stabilità del prodotto *in situ*.

Popolazione pediatrica

Più di 600 pazienti in età pediatrica hanno ricevuto nel corso di più di 10 studi clinici, la tobramicina sotto forma di collirio o unguento oculare per il trattamento di congiuntiviti batteriche, blefariti o blefarocongiuntiviti. Questi pazienti avevano un'età compresa tra 1 e 18 anni.

Nel suo complesso, il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici si è dimostrato simile a quello dei pazienti adulti. Data la mancanza di dati, non si può fornire alcuna raccomandazione sulla dose per bambini sotto l'anno di età.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Solo una piccola quantità di tobramicina arriva nell'umore acqueo e viene riassorbita sistemicamente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta sistemica e la teratogenicità sono state testate in diverse specie. Non sono stati osservati effetti tossici con concentrazioni raggiungibili dopo l'ingestione o l'iniezione accidentale di un flacone di Tobrabact .

La tollerabilità locale è stata studiata in conigli albini New Zeland fino a 21 giorni con una dose giornaliera di 5 gocce 2 volte al giorno. Non si sono osservati né irritazione oculare, né variazioni patologiche o microscopiche.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro, acido bórico, sodio cloruro, sodio solfato anidro, tiloxapolo, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi. Conservare per 15 giorni dopo l'apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flacone in LDPE contenente 5 ml di soluzione oftalmica con applicatore trasparente di 15 mm in LDPE e tappo bianco di 15 mm in HDPE.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non devono essere indossate lenti a contatto morbide durante il trattamento, poiché il prodotto contiene benzalconio cloruro.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

NTC s.r.l.
Via Luigi Razza, 3
20124 Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n° 035852019

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 Giugno 2003/ Giugno 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco