

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Nome della specialità medicinale

ALFATEX

2. Composizione qualitativa e quantitativa in principi attivi

Collirio, polvere e solvente per soluzione

100 ml di soluzione pronta per l'uso contengono:

Betametasone fosfato disodico g 0,100 - Cloramfenicolo g 0,400 - Colistimetato di sodio U.I. 18.000.000 - Rolitetraciclina g 0,500 pari a Tetraciclina g 0,421.

Unguento oftalmico

100 g di unguento contengono:

Betametasone fosfato disodico g 0,100 - Cloramfenicolo g 1 - Colistimetato di sodio U.I. 18.000.000 - Tetraciclina g 0,500.

3. Forma farmaceutica

Collirio, polvere e solvente per soluzione e unguento oftalmico.

4. Caratteristiche cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle congiuntiviti allergiche, primaverili, flittemulari ed infettive; blefariti; blefarocongiuntiviti; cheratiti; cheratoendoteliti; cheratocongiuntiviti allergiche; scleriti ed episcleriti; uveiti; flogosi oculari post-chirurgiche e post-traumatiche; lesioni da agenti termici e chimici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Collirio, polvere e solvente per soluzione: 1 - 2 gocce 3 - 4 volte al dì o secondo prescrizione medica.

Unguento oftalmico: 3 - 4 applicazioni giornaliere. Nel caso in cui fosse previsto anche l'uso del collirio, è sufficiente un'applicazione serale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità individuale accertata verso il farmaco.

Ipersensibilità verso qualsiasi componente della preparazione.

I corticosteroidi sono controindicati in pazienti affetti da ipertensione endoculare e da Herpes simplex e la maggior parte delle altre malattie da virus della cornea in fase ulcerativa acuta, salvo associazione con chemioterapici specifici per il virus erpetico; in quest'ultimo caso essi possono favorire l'aggravamento della malattia con opacizzazione irreversibile della cornea; congiuntivite con cheratite ulcerativa anche in fase iniziale (test fluoresceina +). Le tubercolosi e le micosi dell'occhio. Le oftalmie purulente acute, le congiuntiviti purulente. Le blefariti purulente ed erpetiche che possono essere mascherate o aggravate dai corticosteroidi. Orzaiolo.

Nelle cheratiti erpetiche se ne sconsiglia l'uso, che può essere eventualmente consentito sotto stretta sorveglianza dell'oculista.

Gli steroidi per uso topico non vanno utilizzati nelle lesioni o abrasioni corneali: essi infatti ritardano la guarigione dei tessuti lesi favorendo l'insorgenza e la diffusione di eventuali infezioni.

Utilizzare con cautela nelle patologie accompagnate da assottigliamento corneale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

L'uso prolungato di antibiotici topici 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 con l'uso del prodotto o se si verificassero manifestazioni di sensibilizzazione ai componenti farmacologici, occorre sospendere il trattamento ed intraprendere una terapia adeguata.

Il collirio, se accidentalmente ingerito o se impiegato per lungo periodo a dosi eccessive, può determinare fenomeni tossici. Esso va quindi tenuto lontano dalla portata dei bambini. Non deve essere comunque impiegato nei bambini sotto i tre anni di età.

Sono stati descritti rari casi di ipoplasia midollare in seguito ad impiego protratto di Cloramfenicolo per uso topico. Per tale motivo il prodotto va usato per brevi periodi, salvo esplicita indicazione del medico.

Il collirio contiene Sodio solfito: tale sostanza può provocare in soggetti sensibili e particolarmente negli asmatici, reazioni di tipo allergico ed attacchi asmatici gravi.

L'uso, soprattutto se prolungato, di corticosteroidi può determinare un aumento della pressione intraoculare. Si consiglia pertanto di controllare la pressione intraoculare qualora si utilizzino corticosteroidi per più di due settimane. Poiché i corticosteroidi favoriscono anche l'insorgenza di cataratta, è consigliabile non farne uso per lunghi periodi di tempo. Particolare attenzione occorre prestare alle patologie accompagnate da assottigliamento corneale.

La somministrazione topica di corticosteroidi a pazienti affetti da congiuntivite batterica, virale o fungina, può mascherare i segni della progressione dell'infezione.

Nella primissima infanzia il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

4.5 Interazioni farmacologiche

Non sono note interazioni farmacologiche derivanti dall'applicazione topica di Alfatex.

Gli steroidi somministrati per via sistemica possono ridurre gli effetti delle anticolinesterasi nella miastenia grave, dei mezzi di contrasto radiografici nella colecistografia e dei salicilati. Nei pazienti con ipoprotrombinemia, si consiglia prudenza nell'associare l'acido acetilsalicilico ai glicocorticoidi. L'azione degli steroidi può in genere essere influenzata da Fenitoina, Fenobarbitone, Efedrina e Rifampicina.

Il Cloramfenicolo, somministrato per via sistemica, può prolungare il tempo di dimezzamento di alcuni farmaci quali Dicumarolo, Fenitoina, Clorpropamide e Tolbutanide.

La somministrazione cronica e concomitante di Fenobarbitale o di Rifampicina riducono il tempo di dimezzamento del Cloramfenicolo determinando la formazione di concentrazioni sub-terapeutiche del farmaco.

4.6 Gravidanza ed allattamento

In gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli ed usare macchinari

Non esistono controindicazioni

4.8 Effetti indesiderati

Occasionalmente Alfatex può dar luogo a sintomatologia consistente in pizzicore e bruciore.

In tal caso è opportuno sospendere il trattamento ed instaurare una terapia adeguata. L'uso prolungato può determinare l'insorgenza di cataratta sottocapsulare posteriore e di ipertono oculare.

Questa specialità medicinale contiene tiomersale (un composto organomercuriale) come conservante e, quindi, possono verificarsi reazioni di sensibilizzazione (vedi sezione 4.3)

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): Visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati mai segnalati casi di sovradosaggio.

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

5. Caratteristiche farmacologiche

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Alfatex è un'associazione farmacologica a base di un antinfiammatorio steroideo, il Betametasone e tre antibiotici, il Cloramfenicolo, la Tetraciclina e la Colistina.

Il Betametasone fosfato disodico è un corticosteroide di sintesi dotato di una intensa attività antinfiammatoria 25 volte più potente di quella dell'idrocortisone. Come tutti i farmaci corticosteroidi l'attività antiflogistica si esplica per inibizione della liberazione di acido arachidonico precursore dei mediatori più importanti della flogosi: le prostaglandine ed i leucotrieni. Il farmaco agisce inducendo la sintesi di una proteina, la lipomodulina che inibisce a sua volta l'azione dell'enzima deputato alla liberazione dell'acido arachidonico, la fosfolipasi A2. Somministrato localmente e a basse dosi, il Betametasone si rivela potente e ben tollerato.

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 50 S del ribosoma batterico, impedendo il legame dell'estremità dell'mRNA alla subunità 50 S. 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 sviluppano una resistenza mediata da plasmidi.

La Rolitetraciclina e la Tetraciclina sono antibiotici batteriostatici attivi 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 l'antibiotico viene trasportato con 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 30 S dei ribosomi a livello dei quali impediscono il contatto tra l'aminoacil-tRNA ed il complesso mRNA-ribosoma impedendo l'allungamento della catena polipeptidica in formazione.

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

La Colistina è un antibiotico battericida isolato dal *Bacillus Colistinus*. L'attività antimicrobica della Colistina è limitata ai batteri Gram -, ivi compresi *Pseudomonas* e *Haemophilus*.

L'antibiotico è un agente tensioattivo anfotero pertanto interagisce con i fosfolipidi delle membrane cellulari di cui compromette l'integrità strutturale e quindi la permeabilità. Le associazioni Colistina-Tetraciclina o Colistina Cloramfenicolo presentano sinergismo d'azione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I corticosteroidi raggiungono in genere concentrazioni intraoculari terapeutiche dopo instillazione nel sacco congiuntivale. Prove sperimentali condotte in vitro e sugli animali attestano comunque che la farmacocinetica oculare dei corticosteroidi è fortemente condizionata dalle caratteristiche chimiche molecolari.

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 1 g si raggiungono concentrazioni plasmatiche massime di 10 - 13 mcg/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 topicamente nel sacco congiuntivale sotto forma di collirio, polvere e solvente per soluzione 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.

Ottima la tollerabilità oculare del collirio, polvere e solvente per soluzione alle concentrazioni 0,2 - 0,5% e dell'unguento oftalmico all'1%.

Il Cloramfenicolo ha una tossicità acuta estremamente ridotta: la DL_{50} 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.

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 sottosalicilato 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 mcg/ml.

Le Tetraciline si concentrano nel fegato e sono escrete per via biliare nell'intestino da dove vengono parzialmente riassorbite. Le Tetraciline attraversano la placenta ed entrano nella circolazione fetale e nel liquido amniotico. Le concentrazioni di Tetraciline 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 e la Rolitetraciclina, in seguito ad applicazione topica, non provocano effetti indesiderati apprezzabili e sono scarsamente assorbite dalle strutture oculari.

Le Tetraciline hanno una bassa tossicità acuta: la DL₅₀ nel topo è di 130 - 180 mg/Kg per via endovenosa e di 1.500 - 7.000 mg/Kg per os.

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

La Colistina è un antibiotico poco tossico e ben tollerato, la DL₅₀ nel topo per via endoperitoneale è di 300 mg/Kg.

5.3 Dati di sicurezza preclinici

Studi preclinici condotti al fine di valutare la tollerabilità locale e generale dell'applicazione prolungata (90 giorni) di Alfatex sulla cute scarificata del ratto non hanno riportato alcuna differenza comportamentale negli animali trattati rispetto ai controlli, un accrescimento corporeo normale, nessuna alterazione dei valori ematologici o ponderali.

Per quanto concerne la tollerabilità locale e generale di Alfatex collirio, polvere e solvente per soluzione e unguento oftalmico dopo applicazione per 90 giorni nel sacco congiuntivale del coniglio, anche in questo caso non sono state rilevate alterazioni nel comportamento; normale l'accrescimento corporeo; normale la risposta lacrimale alla Pilocarpina così come il tono oculare; nella norma i parametri ematologici e chimici.

Lo scarso assorbimento sistemico in seguito a somministrazione topica di Alfatex è dimostrato dall'assenza di attività antibatterica nel plasma dei conigli trattati.

6. Caratteristiche farmaceutiche

6.1 Elenco degli eccipienti

Collirio, polvere e solvente per soluzione

Acido borico - Borace - Metilcellulosa - Polisorbato 80 - Sodio cloruro - Sodio solfito - Tiomersal - Disodio edetato - Lattosio monoidrato - Acqua purificata.

Unguento oftalmico

Paraffina liquida - Lanolina anidra - Vaselina bianca.

6.2 Incompatibilità

Non note.

6.3 Validità

Collirio, polvere e solvente per soluzione:

A confezionamento integro: 24 mesi.

Dopo la prima apertura: 10 giorni.

Unguento oftalmico:

A confezionamento integro 36 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

Il collirio pronto per l'uso va conservato al fresco ed al riparo dalla luce.

6.5 Natura del contenitore e contenuto

Collirio, polvere e solvente per soluzione: flacone in vetro ambra della capacità di 3 ml.

Unguento oftalmico: tubo di alluminio da 3 g.

6.6 Istruzioni per l'uso

- 1) Rimuovere la capsula in alluminio tirando il dischetto centrale prima verso l'alto poi verso l'esterno e in basso, seguendo le intaccature.
- 2) Togliere il tappo dal flacone ed inserire il tappo contenitore.
- 3) Premere il bottone colorato del tappo contenitore ed agitare il flacone per sciogliere la polvere.
- 4) Togliere il tappo contenitore ed applicare il contagocce.
Dopo aver tolto il tappino di protezione del contagocce, capovolgere il flacone ed instillare premendo.

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

SIFI S.p.A. - Sede legale: Via Ercole Patti, 36 – Aci S. Antonio (CT)

8. Numero di autorizzazione all'immissione in commercio

Collirio, polvere e solvente per soluzione: 020558019

Unguento oftalmico: 020558021

9. Data di rinnovo autorizzazione all'immissione in commercio

Giugno 2010

10. Data di ultima revisione del testo

Giugno 2018