

VARDAMIR 0,3% + 0,1% COLLIRIO, SOLUZIONE - FLACONE CONTAGOCCE 5 ml

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VARDAMIR 0,3% + 0,1% collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di collirio contiene:

Principi attivi: tobramicina 3 mg, desametasone sodio fosfato 1,316 mg (pari a desametasone 1 mg)

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

Trattamento delle infiammazioni oculari quando è necessario un corticosteroide e quando esista un'infezione oculare o il rischio di infezioni oculari negli adulti e nei bambini da due anni di età in poi.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Instillare 1 o 2 gocce 4-5 volte al giorno secondo prescrizione medica.

Popolazione pediatrica

VARDAMIR può essere utilizzato nei bambini da due anni di età in poi alle stesse dosi previste per gli adulti. I dati attualmente disponibili sono descritti nel paragrafo 5.1. La sicurezza e l'efficacia nei bambini di età inferiore a due anni non sono state stabilite e non ci sono dati disponibili

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Cheratite epiteliale acuta da Herpes Simplex (cheratite dendritica)
- Vaiolo vaccino, varicella o altre infezioni virali della cornea e della congiuntiva (eccetto cheratite da Herpes Zoster)
- Micosi dell'occhio
- Infezioni oculari da micobatteri (tubercolosi dell'occhio)
- Ipertensione endoculare
- Oftalmie purulente acute, congiuntiviti purulente e blefariti purulente ed erpetiche che possono essere mascherate o aggravate da corticosteroidi
- Orzaiolo.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

- In alcuni pazienti può verificarsi sensibilizzazione agli antibiotici aminoglicosidici somministrati per via topica. 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. Sebbene tali effetti non siano stati riportati a seguito di uso topico oftalmico di tobramicina, si consiglia cautela quando è somministrata in concomitanza a terapia aminoglicosidica sistemica.
- L'uso prolungato di corticosteroidi potrebbe causare ipertensione oculare e/o glaucoma con danno al nervo ottico, riduzione dell'acuità visiva e difetti del campo visivo, e formazione di cataratta sub-capsulare posteriore. Nei pazienti in terapia oftalmica prolungata con corticosteroidi, la pressione intraoculare deve essere controllata regolarmente e frequentemente. Ciò è particolarmente importante nei pazienti pediatrici trattati con prodotti contenenti desametasone, poiché il rischio di ipertensione oculare indotta da steroidi può essere maggiore nei bambini al di sotto dei sei anni e può manifestarsi prima di quando si manifesta la risposta agli steroidi negli adulti. La frequenza e la durata del trattamento devono essere attentamente valutate, e la pressione intraoculare (IOP) deve essere monitorata dall'inizio del trattamento, considerando che il rischio di un aumento della IOP indotto da steroidi è maggiore e si manifesta più precocemente nei pazienti pediatrici.
- L'uso prolungato dei corticosteroidi può inoltre ridurre la resistenza alle infezioni oculari e favorirne lo sviluppo, e mascherare i segni clinici di infezione, impedendo il riconoscimento dell'inefficacia dell'antibiotico. In pazienti con ulcera corneale persistente si deve sospettare una micosi. Se si verifica una micosi, la terapia con corticosteroidi deve essere interrotta.
- Come con gli altri antibiotici, l'uso di tobramicina per via topica oculare (soprattutto in caso di terapia prolungata o ripetuta) può indurre una crescita anomala di organismi non sensibili, inclusi i funghi. Se si verifica una sovra infezione, è necessario instaurare una terapia adeguata.
- E' noto che nelle malattie che provocano assottigliamento della cornea o della sclera, con l'uso di corticosteroidi topici si può verificare perforazione.
- I corticosteroidi per uso topico oftalmico possono rallentare la guarigione delle ferite della cornea.
- Si raccomanda di non indossare lenti a contatto durante il trattamento di un'inflammatione o di un'infezione oculare.
- Inoltre, VARDAMIR collirio contiene benzalconio cloruro, che può causare irritazione dell'occhio e di cui è nota la capacità di decolorare le lenti a contatto morbide.
- Evitare il contatto con lenti a contatto morbide. Ai pazienti si deve dare istruzione di togliere le lenti a contatto prima dell'applicazione di VARDAMIR collirio e di attendere almeno 15 minuti dopo l'instillazione della dose prima di reinserirle.
 - Da usare sotto il diretto controllo del medico.
 - Solo per uso oftalmico.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Se si sta utilizzando più di un farmaco per uso topico oculare, lasciar passare almeno 5 minuti tra l'istillazione di ogni farmaco.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non sono disponibili dati circa l'effetto di questo farmaco sulla fertilità maschile o femminile.

Gravidanza

Non esistono dati adeguati relativi all'uso topico oftalmico di tobramicina o desametasone in donne in gravidanza. Gli studi negli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva in seguito a somministrazione topica di corticosteroidi.

VARDAMIR non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se la tobramicina o il desametasone per uso topico oftalmico siano escreti nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con VARDAMIR tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

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

VARDAMIR non altera o altera in maniera transitoria la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, l'offuscamento transitorio della visione o altri disturbi della visione possono pregiudicare la capacità di guidare o utilizzare macchinari. Se si manifesta un offuscamento della visione dopo l'instillazione, il paziente deve attendere che la visione torni chiara prima di guidare o usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Negli studi clinici non sono stati riportati eventi avversi oftalmici gravi correlati alla somministrazione dell'associazione tobramicina e desametasone come collirio, sospensione e unguento oftalmico. Le reazioni avverse correlate con il trattamento riportate più frequentemente sono state dolore oculare, aumento della pressione intraoculare, irritazione dell'occhio e prurito oculare in meno dell'1% dei pazienti.

Le reazioni avverse riportate nella tabella sottostante 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 ($< 1/10.000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le reazioni avverse sono state osservate nel corso di studi clinici e durante l'esperienza post-marketing con l'associazione tobramicina e desametasone come collirio, sospensione e unguento oftalmico.

| Classificazione per sistemi e organi | Termine Preferito MedDRA |
|---|---|
| Patologie del sistema nervoso | <i>Raro:</i> disgeusia. <i>Non nota:</i> cefalea. |
| Patologie dell'occhio | <i>Non comune:</i> aumento della pressione intraoculare, dolore oculare, prurito oculare, fastidio oculare, irritazione dell'occhio. <i>Raro:</i> cheratite, ipersensibilità, visione offuscata, occhio secco, sensazione di corpo estraneo negli occhi, iperemia oculare. <i>Non nota:</i> edema palpebrale, |

| | |
|---|--|
| | midriasi, aumento della lacrimazione. |
| Patologie gastrointestinali | <i>Non nota:</i> nausea, fastidio addominale |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | <i>Non nota:</i> rash, tumefazione del viso, prurito, eritema. |

Descrizione degli eventi avversi evidenziati

L'uso topico oftalmico di steroidi può causare l'aumento della pressione intraoculare con danno del nervo ottico, riduzione dell'acuità visiva e difetti del campo visivo, e formazione di cataratta sub-capsulare (Vedere paragrafo 4.4). A causa della presenza dello steroide, nei disturbi che provocano assottigliamento della cornea o della sclera sussiste un maggiore rischio di perforazione, soprattutto dopo trattamento prolungato (Vedere paragrafo 4.4). In seguito all'uso di combinazioni contenenti steroidi e antimicrobici, si è verificato lo sviluppo di infezioni secondarie.

L'applicazione a lungo termine di steroidi può facilitare lo sviluppo di infezioni fungine della cornea. La possibilità di una invasione fungina deve essere presa in considerazione in ogni tipo di ulcerazione persistente della cornea quando sia stato effettuato un trattamento con steroidi. Si verificano inoltre infezioni oculari secondarie a seguito della soppressione della risposta dell'ospite (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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

Un eventuale sovradosaggio topico di VARDAMIR può essere eliminato sciacquando gli occhi con acqua tiepida.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: S01CA01 tobramicina + desametasone
Antinfiammatori ed antinfettivi in associazione; corticosteroidi e antinfettivi in associazione; desametasone ed antinfettivi.

Meccanismo d'azione

VARDAMIR collirio contiene tobramicina, un antibiotico aminoglicosidico 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 adenilici, fosforilici e acetilici. 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 perchè 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, 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

Le informazioni elencate sotto forniscono solo una guida approssimativa circa la probabilità che i microorganismi siano suscettibili alla tobramicina presente nel medicinale. Vengono qui riportate le specie batteriche che sono state riscontrate in infezioni dell'occhio esterno come le congiuntiviti.

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. 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

Microorganismi Aerobi Gram-positivi

Bacillus megaterium

Bacillus pumilus

Corynebacterium accolens

Corynebacterium bovis

Corynebacterium macginleyi

Corynebacterium pseudodiphtheriticum

Kocuria kristinae

Staphylococcus aureus (suscettibile alla meticillina - MSSA)

Staphylococcus haemolyticus (suscettibile alla meticillina - MSSH)

Microorganismi Aerobi Gram-negativi

Acinetobacter junii

Acinetobacter ursingii

Citrobacter koseri

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Moraxella catarrhalis

Moraxella osloensis

Morganella morganii

Neisseria perflava

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia liquifaciens

SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUO' ESSERE UN PROBLEMA

Acinetobacter baumannii
Bacillus cereus
Bacillus thuringiensis
Kocuria rhizophila
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus (resistente alla meticillina - MRSH)
Staphylococcus aureus (resistente alla meticillina- MRSA)
Staphylococcus, altre specie coagulasi negative
Serratia marcescens

ORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI

Microorganismi Aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecalis
Streptococcus mitis
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus sanguis

Microorganismi Aerobi Gram-negativi

Chryseobacterium indologenes
Haemophilus influenzae
Stenotrophomonas maltophilia

Batteri Anaerobi

Propionibacterium acnes

Il desametasone è un corticosteroide moderatamente potente, che ha una buona penetrazione nel tessuto oculare. I corticosteroidi hanno proprietà sia antinfiammatorie che vasocostrittive. Essi sopprimono la risposta infiammatoria e i sintomi associati a vari disturbi senza fundamentalmente curare i disturbi stessi.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia dell'associazione tobramicina e desametasone come collirio, sospensione e unguento oftalmico nei bambini è stata stabilita sulla base dell'estesa esperienza clinica, ma sono disponibili solo dati limitati. In uno studio clinico con l'associazione tobramicina e desametasone somministrata come collirio, sospensione nel trattamento della congiuntivite batterica, 29 pazienti pediatriche, di età compresa tra 1 e 17 anni, sono stati trattati con 1 o 2 gocce di collirio ogni 4 o 6 ore per 5 o 7 giorni. In questo studio non sono state osservate differenze tra gli adulti e i pazienti pediatriche nel profilo di sicurezza.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

L'associazione tobramicina e desametasone come collirio e unguento è somministrata direttamente nel sacco congiuntivale. Studi di biodisponibilità del coniglio dimostrano che, in seguito a somministrazione topica oculare, la tobramicina viene assorbita nella cornea e il desametasone nella cornea e nell'umore acqueo.

L'efficacia e la sicurezza dell'associazione tobramicina e desametasone come collirio, sospensione e unguento oftalmico sono state dimostrate in seguito a somministrazione topica oculare ripetuta nel coniglio per un mese e nella scimmia per tre mesi. Da questi studi è emerso che l'associazione tobramicina e desametasone somministrata come collirio, sospensione e unguento oftalmico non possiede potere irritante nel coniglio e nella scimmia quando trattati, per via topica, secondo il regime previsto per l'uomo.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tobramicina: Studi sull'animale hanno dimostrato che la tobramicina ha un profilo tossicologico qualitativamente simile a quello della gentamicina con effetti collaterali meno gravi. Non si è riscontrata tossicità oculare grave nel coniglio e nell'uomo sia dopo somministrazione topica oculare che dopo iniezione subcongiuntivale, sia in occhi sani che in occhi con cheratite indotta.

Desametasone: La tossicità del desametasone è ben documentata in letteratura. Come tutti i corticosteroidi, quando somministrato per via sistemica ad alte dosi, il desametasone inibisce l'attività della ghiandola pituitaria, provoca alterazioni elettrolitiche, iperglicemia e glicosuria, aumento di rischio di infezione, ulcera peptica, sindrome di Cushing, cataratta sub-capsulare posteriore. Sulla base della concentrazione di desametasone presente in VARDAMIR, della frequenza di somministrazione e del dosaggio ci si aspetta una bassa incidenza di effetti sistemici in seguito all'uso clinico del prodotto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Tyloxapol, **benzalconio cloruro**, disodio edetato, sodio solfato anidro, sodio cloruro, acido solforico (regolatore di pH), acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

Il componente tyloxapol è incompatibile con la tetraciclina.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

Il prodotto deve essere usato entro 28 giorni dalla prima apertura del flacone.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

Non usare dopo la data di scadenza indicata sulla confezione esterna e sul contenitore multidose.

La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flacone contagocce da 5 ml in polietilene a bassa densità.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

OMIKRON ITALIA S.R.L.

VIALE BRUNO BUOZZI, 5
00197 - ROMA (RM)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. ... "0,3% + 0,1% Collirio, soluzione" Flacone contagocce da 5 ml

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

VARDAMIR 0,3% + 0,1% COLLIRIO, SOLUZIONE - 20 CONTENITORI MONODOSE DA 0,250 ML

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VARDAMIR 0,3% + 0,1% collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un contenitore monodose contiene:

Principi attivi: Tobramicina: 750 microgrammi; Desametasone sodio fosfato: 329 microgrammi (pari a desametasone 250 microgrammi)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle infiammazioni oculari quando è necessario un corticosteroide e quando esista un'infezione oculare o il rischio di infezioni oculari negli adulti e nei bambini da due anni di età in poi.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Instillare 1 o 2 gocce 4-5 volte al giorno secondo prescrizione medica.

Popolazione pediatrica

VARDAMIR può essere utilizzato nei bambini da due anni di età in poi alle stesse dosi previste per gli adulti. I dati attualmente disponibili sono descritti nel paragrafo 5.1. La sicurezza e l'efficacia nei bambini di età inferiore a due anni non sono state stabilite e non ci sono dati disponibili.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Cheratite epiteliale acuta da Herpes Simplex (cheratite dendritica)
- Vaiolo vaccino, varicella o altre infezioni virali della cornea e della congiuntiva (eccetto cheratite da Herpes Zoster)
- Micosi dell'occhio
- Infezioni oculari da micobatteri (tubercolosi dell'occhio)
- Iperensione endoculare
- Oftalmie purulente acute, congiuntiviti purulente e blefariti purulente ed erpetiche che possono essere mascherate o aggravate da corticosteroidi
- Orzaio.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

- In alcuni pazienti può verificarsi sensibilizzazione agli antibiotici aminoglicosidici somministrati per via topica. 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. Sebbene tali effetti non siano stati riportati a seguito di uso topico oftalmico di tobramicina, si consiglia cautela quando è somministrata in concomitanza a terapia aminoglicosidica sistemica.
- L'uso prolungato di corticosteroidi potrebbe causare ipertensione oculare e/o glaucoma con danno al nervo ottico, riduzione dell'acuità visiva e difetti del campo visivo, e formazione di cataratta sub-capsulare posteriore. Nei pazienti in terapia oftalmica prolungata con corticosteroidi, la pressione intraoculare deve essere controllata regolarmente e frequentemente. Ciò è particolarmente importante nei pazienti pediatrici trattati con prodotti contenenti desametasone, poiché il rischio di ipertensione oculare indotta da steroidi può essere maggiore nei bambini al di sotto dei sei anni e può manifestarsi prima di quando si manifesta la risposta agli steroidi negli adulti. La frequenza e la durata del trattamento devono essere attentamente valutate, e la pressione intraoculare (IOP) deve essere monitorata dall'inizio del trattamento, considerando che il rischio di un aumento della IOP indotto da steroidi è maggiore e si manifesta più precocemente nei pazienti pediatrici.
- L'uso prolungato dei corticosteroidi può inoltre ridurre la resistenza alle infezioni oculari e favorirne lo sviluppo, e mascherare i segni clinici di infezione, impedendo il riconoscimento dell'inefficacia dell'antibiotico. In pazienti con ulcera corneale persistente si deve sospettare una micosi. Se si verifica una micosi, la terapia con corticosteroidi deve essere interrotta.

- Come con gli altri antibiotici, l'uso di tobramicina per via topica oculare (soprattutto in caso di terapia prolungata o ripetuta) può indurre una crescita anomala di organismi non sensibili, inclusi i funghi. Se si verifica una sovra infezione, è necessario instaurare una terapia adeguata.
- E' noto che nelle malattie che provocano assottigliamento della cornea o della sclera, con l'uso di corticosteroidi topici si può verificare perforazione.
- I corticosteroidi per uso topico oftalmico possono rallentare la guarigione delle ferite della cornea.
- Si raccomanda di non indossare lenti a contatto durante il trattamento di un'infezione o di un'infezione oculare.
- Da usare sotto il diretto controllo del medico.
- Solo per uso oftalmico.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Se si sta utilizzando più di un farmaco per uso topico oculare, lasciar passare almeno 5 minuti tra l'istillazione di ogni farmaco.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non sono disponibili dati circa l'effetto di questo farmaco sulla fertilità maschile o femminile.

Gravidanza

Non esistono dati adeguati relativi all'uso topico oftalmico di tobramicina o desametasone in donne in gravidanza. Gli studi negli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva in seguito a somministrazione topica di corticosteroidi.

VARDAMIR non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se la tobramicina o il desametasone per uso topico oftalmico siano escreti nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con VARDAMIR tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

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

VARDAMIR non altera o altera in maniera transitoria la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, l'offuscamento transitorio della visione o altri disturbi della visione possono pregiudicare la capacità di guidare o utilizzare macchinari. Se si manifesta un offuscamento della visione dopo l'instillazione, il paziente deve attendere che la visione torni chiara prima di guidare o usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Negli studi clinici non sono stati riportati eventi avversi oftalmici gravi correlati alla somministrazione dell'associazione tobramicina e desametasone come collirio, sospensione e unguento oftalmico. Le reazioni avverse correlate con il trattamento riportate più frequentemente sono state dolore oculare, aumento della pressione intraoculare, irritazione dell'occhio e prurito oculare in meno dell'1% dei pazienti.

Le reazioni avverse riportate nella tabella sottostante 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 ($< 1/10.000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le reazioni avverse sono state osservate nel corso di studi clinici e durante l'esperienza post-marketing con l'associazione tobramicina e desametasone come collirio, sospensione e unguento oftalmico.

| Classificazione per sistemi ed organi | Termine Preferito MedDRA |
|---|---|
| Patologie del sistema nervoso | <i>Raro:</i> disgeusia. <i>Non nota:</i> cefalea. |
| Patologie dell'occhio | <i>Non comune:</i> aumento della pressione intraoculare, dolore oculare, prurito oculare, fastidio oculare, irritazione dell'occhio. <i>Raro:</i> cheratite, ipersensibilità, visione offuscata, occhio secco, sensazione di corpo estraneo negli occhi, iperemia oculare. <i>Non nota:</i> edema palpebrale, midriasi, aumento della lacrimazione. |
| Patologie gastrointestinali | <i>Non nota:</i> nausea, fastidio addominale |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | <i>Non nota:</i> rash, tumefazione del viso, prurito, eritema. |

Descrizione degli eventi avversi evidenziati

L'uso topico oftalmico di steroidi può causare l'aumento della pressione intraoculare con danno del nervo ottico, riduzione dell'acuità visiva e difetti del campo visivo, e formazione di cataratta sub-capsulare (Vedere paragrafo 4.4). A causa della presenza dello steroide, nei disturbi che provocano assottigliamento della cornea o della sclera sussiste un maggiore rischio di perforazione, soprattutto dopo trattamento prolungato (Vedere paragrafo 4.4). In seguito all'uso di combinazioni contenenti steroidi e antimicrobici, si è verificato lo sviluppo di infezioni secondarie.

L'applicazione a lungo termine di steroidi può facilitare lo sviluppo di infezioni fungine della cornea. La possibilità di una invasione fungina deve essere presa in considerazione in ogni tipo di ulcerazione persistente della cornea quando sia stato effettuato un trattamento con steroidi. Si verificano inoltre infezioni oculari secondarie a seguito della soppressione della risposta dell'ospite (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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

Un eventuale sovradosaggio topico di VARDAMIR può essere eliminato sciacquando gli occhi con acqua tiepida.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: S01CA01 tobramicina + desametasone
Antinfiammatori ed antinfettivi in associazione; corticosteroidi e antinfettivi in associazione; desametasone ed antinfettivi.

Meccanismo d'azione

VARDAMIR collirio contiene tobramicina, un antibiotico aminoglicosidico 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 adenilici, fosforilici e acetilici. 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, 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

Le informazioni elencate sotto forniscono solo una guida approssimativa circa la probabilità che i microorganismi siano suscettibili alla tobramicina presente nel medicinale. Vengono qui riportate le specie batteriche che sono state riscontrate in infezioni dell'occhio esterno come le congiuntiviti.

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. 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

Microorganismi Aerobi Gram-positivi

Bacillus megaterium

Bacillus pumilus

Corynebacterium accolens

Corynebacterium bovis

Corynebacterium macginleyi
Corynebacterium pseudodiphtheriticum
Kocuria kristinae
Staphylococcus aureus (susceptibile alla meticillina - MSSA)
Staphylococcus haemolyticus (susceptibile alla meticillina - MSSH)

Microorganismi Aerobi Gram-negativi

Acinetobacter junii
Acinetobacter ursingii
Citrobacter koseri
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Moraxella osloensis
Morganella morganii
Neisseria perflava
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia liquifaciens

SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUO' ESSERE UN PROBLEMA

Acinetobacter baumannii
Bacillus cereus
Bacillus thuringiensis
Kocuria rhizophila
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus (resistente alla meticillina - MRSH)
Staphylococcus aureus (resistente alla meticillina- MRSA)
Staphylococcus, altre specie coagulasi negative
Serratia marcescens

ORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI

Microorganismi Aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecalis
Streptococcus mitis
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus sanguis

Microorganismi Aerobi Gram-negativi

Chryseobacterium indologenes
Haemophilus influenzae
Stenotrophomonas maltophilia

Batteri Anaerobi

Propionibacterium acnes

Il desametasone è un corticosteroide moderatamente potente, che ha una buona penetrazione nel tessuto oculare. I corticosteroidi hanno proprietà sia

antinfiammatorie che vasocostrittive. Essi sopprimono la risposta infiammatoria e i sintomi associati a vari disturbi senza fondamentalmente curare i disturbi stessi.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia dell'associazione tobramicina e desametasone come collirio, sospensione e unguento oftalmico nei bambini è stata stabilita sulla base dell'estesa esperienza clinica, ma sono disponibili solo dati limitati. In uno studio clinico con l'associazione tobramicina e desametasone somministrata come collirio, sospensione nel trattamento della congiuntivite batterica, 29 pazienti pediatrici, di età compresa tra 1 e 17 anni, sono stati trattati con 1 o 2 gocce di collirio ogni 4 o 6 ore per 5 o 7 giorni. In questo studio non sono state osservate differenze tra gli adulti e i pazienti pediatrici nel profilo di sicurezza.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

L'associazione tobramicina e desametasone come collirio e unguento è somministrata direttamente nel sacco congiuntivale. Studi di biodisponibilità del coniglio dimostrano che, in seguito a somministrazione topica oculare, la tobramicina viene assorbita nella cornea e il desametasone nella cornea e nell'umore acqueo.

L'efficacia e la sicurezza dell'associazione tobramicina e desametasone come collirio, sospensione e unguento oftalmico sono state dimostrate in seguito a somministrazione topica oculare ripetuta nel coniglio per un mese e nella scimmia per tre mesi. Da questi studi è emerso che l'associazione tobramicina e desametasone somministrata come collirio, sospensione e unguento oftalmico non possiede potere irritante nel coniglio e nella scimmia quando trattati, per via topica, secondo il regime previsto per l'uomo.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tobramicina: Studi sull'animale hanno dimostrato che la tobramicina ha un profilo tossicologico qualitativamente simile a quello della gentamicina con effetti collaterali meno gravi. Non si è riscontrata tossicità oculare grave nel coniglio e nell'uomo sia dopo somministrazione topica oculare che dopo iniezione subcongiuntivale, sia in occhi sani che in occhi con cheratite indotta.

Desametasone: La tossicità del desametasone è ben documentata in letteratura. Come tutti i corticosteroidi, quando somministrato per via sistemica ad alte dosi, il desametasone inibisce l'attività della ghiandola pituitaria, provoca alterazioni elettrolitiche, iperglicemia e glicosuria, aumento di rischio di infezione, ulcera peptica, sindrome di Cushing, cataratta subcapsulare posteriore. Sulla base della concentrazione di desametasone presente in VARDAMIR, della frequenza di somministrazione e del dosaggio ci si aspetta una bassa incidenza di effetti sistemici in seguito all'uso clinico del prodotto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Tyloxapol, disodio edetato, sodio solfato anidro, sodio cloruro, acido solforico (regolatore di pH), acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

Il componente tyloxapol è incompatibile con la tetraciclina.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

Il prodotto non contiene conservanti: dopo la somministrazione il flaconcino andrà eliminato anche se solo parzialmente utilizzato.

Il prodotto non deve essere utilizzato oltre 28 giorni dopo l'apertura della bustina contenente i flaconcini.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

Non usare dopo la data di scadenza indicata sulla confezione esterna e sul contenitore monodose.

La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Contenitore monodose da 0,25 ml in polietilene a bassa densità.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

OMIKRON ITALIA S.R.L.

VIALE BRUNO BUOZZI, 5

00197 - ROMA (RM)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. ... "0,3% + 0,1% Collirio, soluzione" 20 contenitori monodose da 0,250 ml

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO