**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NETILDEX 3 mg /ml / 1 mg/ ml collirio, soluzione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene:
Netilmicina solfato 4,55 mg, pari a Netilmicina 3 mg.
Desametasone fosfato disodico 1,32 mg, pari a Desametasone 1 mg.
Eccipienti con un effetto noto (prodotto multidose): Benzalconio cloruro 0,05 mg.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.
Soluzione limpida ed incolore, leggermente viscosa.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

NETILDEX è indicato negli stati infiammatori del segmento anteriore dell'occhio, post-operatori e non, in presenza o a rischio di infezione batterica.
Quando si prescrive NETILDEX, occorre tenere in considerazione le linee guida ufficiali per l'uso appropriato di agenti antibatterici.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Solo per uso oftalmico.

*Adulti (compresi gli anziani)*
Instillare nel sacco congiuntivale dell'occhio affetto, una goccia di collirio 4 volte al giorno o secondo prescrizione medica.

Quando si utilizza l'occlusione nasolacrimale o la chiusura delle palpebre per 2 minuti, l'assorbimento sistemico è ridotto.
Questo può comportare una diminuzione degli effetti collaterali sistemici e un aumento dell'attività locale.

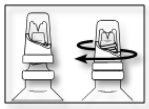
*Popolazione pediatrica*
La sicurezza e l'efficacia di NETILDEX in bambini e adolescenti con meno di 18 anni di età non è stata ancora stabilita.
Non ci sono dati disponibili.
Nei pazienti pediatrici il prodotto deve essere somministrato solo dopo una attenta valutazione rischio-beneficio e sotto stretto controllo medico.

Modo di somministrazione

*Contenitore multidose*

Assicurarsi che il flacone sia integro prima dell'uso.

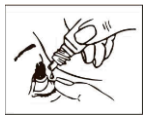
1. Lavarsi le mani e sedersi comodamente.
2. Avvitare il tappo a fondo fino a perforare il flacone. Svitare il tappo.



3. Inclinare la testa all'indietro.
4. Tirare delicatamente con le dita verso il basso la palpebra inferiore dell'occhio interessato.
5. Capovolgere il flacone e posizionare la punta del flacone vicino all'occhio, ma senza toccarlo.

Non toccare l'occhio o la palpebra con la punta del contagocce.

6. Premere delicatamente il flacone in modo da somministrare solo una goccia, quindi rilasciare la palpebra inferiore.



7. Chiudere l'occhio e premere un dito contro l'angolo dell'occhio interessato vicino al naso. Tenere premuto per 2 minuti.
8. Ripetere nell'altro occhio secondo prescrizione medica.
9. Rimettere il tappo al flacone.



*Contenitore monodose*

Assicurarsi che il contenitore monodose sia integro prima dell'uso.

1. Lavarsi le mani e sedersi comodamente.
2. Separare il contenitore monodose dalla strip.

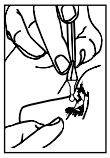


3. Aprire ruotando la parte superiore senza tirare.



4. Inclinare la testa all'indietro.
5. Tirare delicatamente con le dita verso il basso la palpebra inferiore dell'occhio interessato.
6. Capovolgere il contenitore monodose e posizionare la punta del contenitore monodose vicino all'occhio, ma senza toccarlo.

Non toccare l'occhio o la palpebra con la punta del contenitore monodose.



7. Premere il contenitore monodose in modo da somministrare solo una goccia, quindi rilasciare la palpebra inferiore.
8. Chiudere l'occhio e premere un dito contro l'angolo dell'occhio interessato vicino al naso. Tenere premuto per 2 minuti.
9. Ripetere nell'altro occhio secondo prescrizione medica.
10. Gettare dopo l'uso.

NETILDEX collirio monodose deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura. Dopo la somministrazione, il contenitore monodose e il contenuto non utilizzato devono essere eliminati.

*Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale*
Se si indossano le lenti a contatto, queste devono essere rimosse prima dell'instillazione del collirio multidose e possono essere riapplicate dopo 15 minuti (vedere paragrafo 4.4).
I pazienti devono essere informati che il collirio, se maneggiato in modo errato, può essere contaminato da batteri che possono determinare infezioni oculari. L'utilizzo di collirio contaminato può determinare lesioni oculari gravi e conseguente perdita della vista.

Se si utilizza più di un farmaco oftalmico topico, questi devono essere somministrati ad almeno dieci minuti l'uno dall'altro.

**4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi, agli antibiotici aminoglicosidici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Il prodotto contiene corticosteroidi e quindi è controindicato in pazienti affetti da:
1) ipertensione intraoculare,
2) cheratite erpetica o altre infezioni oculari causate da Herpes simplex,
3) malattie virali della cornea e della congiuntiva,
4) infezioni fungine dell'occhio,
5) infezioni oculari da micobatteri.

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

NETILDEX è per esclusivo uso oftalmico e non deve essere somministrato per via orale o introdotto nella camera anteriore dell'occhio.
In occasione di trattamenti protratti oltre i 15 giorni è opportuno controllare regolarmente la pressione intraoculare.

L'uso prolungato potrebbe determinare ipertensione oculare/glaucoma con conseguente danno del nervo ottico e difetti dell'acuità visiva e del campo visivo.
L'uso prolungato di corticosteroidi potrebbe causare:
1) insorgenza di cataratta subcapsulare posteriore,
2) ritardata cicatrizzazione delle ferite,
3) riduzione delle capacità immunitarie con conseguente aumento del rischio di infezioni oculari secondarie, in particolare di natura micotica o virale.
Nelle infezioni purulente dell'occhio la somministrazione di corticosteroidi può mascherare o aggravare l'infezione. Nelle patologie che provocano assottigliamento della cornea o della sclera è stato riportato che l'uso di corticosteroidi topici può provocare la perforazione corneale o sclerale.

In alcuni pazienti può verificarsi ipersensibilità agli aminoglicosidi per uso topico. Se questa si verifica, interrompere l'uso.
Questo prodotto contiene desametasone e deve essere usato con cautela nei pazienti con glaucoma e deve essere considerato con attenzione nei pazienti con una storia familiare di questa malattia.
Sindrome di Cushing e/o soppressione surrenalica associate con l'assorbimento sistemico di desametasone oculare possono verificarsi dopo terapia intensiva o continuata per lunghi periodi in pazienti predisposti, compresi bambini e pazienti trattati con inibitori del CYP3A4 (compresi ritonavir e cobicistat). In questi casi, il trattamento dovrebbe essere sospeso progressivamente.

Questo prodotto contiene fosfati che possono portare a depositi corneali o opacità corneale, quando somministrato per via topica. Deve essere usato con cautela nei pazienti con cornea compromessa e nei casi in cui il paziente è sottoposto a terapia multipla con altri farmaci oculari contenenti fosfato (vedere paragrafo 4.5).
Nel caso in cui, entro pochi giorni, non si ottenessero miglioramenti del quadro clinico o se si verificassero fenomeni di ipersensibilità o di irritazione, occorre sospendere il trattamento e ricorrere ad una terapia adeguata.

NETILDEX collirio multidose contiene benzalconio cloruro, che è comunemente utilizzato come conservante nei prodotti oftalmici. È stato riportato che il benzalconio cloruro può causare cheratopatia puntata e/o cheratopatia tossico ulcerativa e irritazione oculare. Un attento monitoraggio è richiesto nel caso di uso frequente o prolungato di Netildex, o in condizioni in cui è compromessa la cornea.
È opportuno procedere a regolari controlli in caso di uso di NETILDEX collirio multidose in pazienti con pregresse anomalie corneali, oppure utilizzare NETILDEX collirio monodose senza conservante.

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.

*Uso di lenti a contatto*
NETILDEX collirio multidose contiene benzalconio cloruro, che è noto scolorire le lenti a contatto morbide.
Le lenti a contatto morbide possono inoltre assorbire il benzalconio cloruro e devono essere rimosse prima di somministrare Netildex collirio multidose, ma possono essere riapplicate dopo 15 minuti (vedere paragrafo 4.2).
Se necessario, è possibile considerare l'uso contemporaneo di NETILDEX in contenitori monodose senza conservante e di lenti a contatto morbide.

*Popolazione pediatrica*
NETILDEX non è raccomandato per l'uso nei bambini e negli adolescenti (vedere paragrafo 4.2).

**4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione con NETILDEX.

Di seguito sono riportate informazioni su ciascuno dei componenti attivi.
*Netilmicina:*
Non sono state segnalate interazioni farmacologiche significative con l'uso della netilmicina in collirio.

La contemporanea somministrazione di altri antibiotici potenzialmente nefrotossici ed ototossici (anche topica, specie se intracavitaria) può accrescere il rischio di tali effetti.
È stato riferito un potenziale aumento della nefrotossicità di alcuni aminoglicosidi a seguito della somministrazione successiva o contemporanea di altre sostanze potenzialmente nefrotossiche, quali: cisplatino, polimixina B, colistina, viomicina, streptomicina, vancomicina, altri aminoglicosidi ed alcune cefalosporine (cefaloridina) o di diuretici potenti quali l'acido etacrinico e la furosemide per le ripercussioni sul rene.
La somministrazione contemporanea o successiva di questi farmaci con netilmicina deve essere evitata.
In vitro, l'associazione di un aminoglicoside con un antibiotico betalattamico (penicilline o cefalosporine) può causare una reciproca e significativa inattivazione. Anche quando un antibiotico aminoglicosidico ed uno penicillino-simile sono stati somministrati attraverso due vie differenti, è stata riportata una riduzione

dell'emivita o dei livelli plasmatici dell'aminoglicoside in pazienti con insufficienza renale ed in alcuni pazienti con funzionalità renale normale.

*Desametasone*:
In pazienti predisposti al glaucoma acuto ad angolo chiuso, il rischio di aumento della pressione intraoculare associato ad una prolungata terapia con corticosteroidi può verificarsi con maggiore probabilità con l'uso concomitante di farmaci anticolinergici, in particolare atropina e composti correlati.
Gli inibitori del CYP3A4 (compresi ritonavir e cobicistat) possono diminuire la clearance del desametasone con conseguente aumento degli effetti e della soppressione surrenalica/sindrome di Cushing. La combinazione dovrebbe essere evitata a meno che il beneficio non superi il rischio degli effetti collaterali sistemici dei corticosteroidi, in questo caso i pazienti dovrebbero essere monitorati per gli effetti sistemici dei corticosteroidi.

Il rischio di depositi corneali o di opacità della cornea può verificarsi con maggiore probabilità in pazienti con cornea compromessa in politerapia con altri farmaci oculari contenenti fosfato.

**4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

*Uso in gravidanza*
Non sono disponibili dati clinici sulla sicurezza d'impiego di NETILDEX in donne in gravidanza.
Studi sull'animale hanno dimostrato attività teratogena del desametasone.
È preferibile evitare l'uso di NETILDEX durante la gravidanza.
*Allattamento*
Non ci sono informazioni sufficienti sull'escrezione di desametasone o netilmicina o dei loro metaboliti nel latte materno dopo somministrazione oculare.
Il rischio per i neonati / lattanti non può essere escluso.
NETILDEX non dovrebbe essere usato durante l'allattamento.

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

NETILDEX influisce moderatamente sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. L'instillazione del collirio può causare un annebbiamento transitorio della vista. Fino a quando questo non si è risolto, i pazienti non devono guidare veicoli o usare macchinari.

**4.8 Effetti indesiderati**

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

*Patologie dell'occhio*
Aumento della pressione intraoculare (dopo 15-20 giorni di applicazione topica in pazienti predisposti o glaucomatosi), formazione di cataratta subcapsulare posteriore, sviluppo o aggravamento di infezioni da Herpes simplex o fungine, ritardo della cicatrizzazione.
Visione offuscata (frequenza non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili, vedere anche il paragrafo 4.4).

*Disturbi del sistema immunitario*
Ipersensibilità oculare: iperemia congiuntivale, bruciore, prurito.

*Disturbi endocrini*
Sindrome di Cushing, soppressione surrenalica (vedere paragrafo 4.4).

Molto raramente sono stati riportati casi di calcificazione della cornea in associazione all'impiego di colliri contenenti fosfati in alcuni pazienti con danno significativo delle cornee.

**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**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.
Nel caso che venga ingerito l'intero contenuto di un contenitore multidose di NETILDEX (contenente 5 mg di desametasone) si potrebbero verificare degli effetti indesiderati. In questo caso consultare immediatamente il proprio medico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

**5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti anti-infiammatori e anti-infettivi in associazione, corticosteroidi e anti-infettivi in associazione, *Codice ATC*: S01C A01
NETILDEX contiene due principi attivi: desametasone e netilmicina.
*Desametasone:*

- Meccanismo d'azione

Il desametasone è un corticosteroide dotato di una intensa attività anti-infiammatoria pari a 25 volte quella dell'idrocortisone. Come tutti i corticosteroidi agisce principalmente attraverso l'inibizione del rilascio dell'acido arachidonico, che è il principale precursore dei più importanti mediatori del processo flogistico, come prostaglandine e leucotrieni.
L'efficacia del desametasone per il trattamento di condizioni infiammatorie dell'occhio è consolidata.

- Effetti farmacodinamici

L'effetto anti-infiammatorio dei corticosteroidi si esplica attraverso la soppressione delle molecole di adesione vascolari delle cellule endoteliali e dell'espressione delle citochine. Questo determina una ridotta espressione dei mediatori pro-infiammatori e la soppressione dell'adesione di leucociti circolanti all'endotelio vascolare, impedendo la loro migrazione nei tessuti infiammati oculari.
Il desametasone è caratterizzato da una marcata attività anti-infiammatoria ed una ridotta attività mineralcorticoide rispetto ad alcuni altri steroidi, ed è uno dei più potenti agenti anti-infiammatori.

*Netilmicina:*

- Meccanismo d'azione

La netilmicina è un potente antibiotico aminoglicosidico ad ampio spettro con rapido effetto battericida. Essa esercita il suo effetto principale interferendo con la sintesi e l'assemblaggio delle proteine della cellula batterica a livello della subunità 30S.
In questa combinazione la netilmicina offre una protezione antibatterica contro i batteri sensibili.

- Effetti farmacodinamici:

La tabella 1 fornisce le MIC al breakpoint, distinguendo tra organismi sensibili e organismi resistenti, sulla base di dati EUCAST.

La prevalenza della resistenza può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate e sono auspicabili informazioni sulla resistenza locale, in particolare quando si trattano infezioni gravi. Se necessario, quando la prevalenza locale della resistenza è tale che l'utilità dell'agente in alcuni tipi di infezione è dubbia,

si consiglia di rivolgersi ad esperti. Le seguenti informazioni forniscono solo una guida approssimativa sulle probabilità che i batteri siano sensibili alla netilmicina in NETILDEX.

Le definizioni al breakpoint che classificano gli isolati come sensibili o resistenti sono utili nel predire l'efficacia clinica degli antibiotici che vengono somministrati per via sistemica. Tuttavia, quando l'antibiotico viene somministrato topicamente in concentrazioni molto elevate direttamente sul sito di infezione, le definizioni al breakpoint non sono applicabili. La maggior parte degli isolati che sarebbero classificati come resistenti al breakpoint sistemico sono trattati con successo per via topica. In alcuni Paesi europei, la frequenza di resistenza complessiva agli aminoglicosidi può raggiungere il 50% di tutti gli stafilococchi.

**Tabella 1 MIC Breakpoint clinici specie-correlati (EUCAST 2012)**

| **Microorganismi** | **MIC breakpoint clinici (mg/l)** | | |
|---|---|---|---|
| | **S (≤)** | **R (≥)** | **ECOFF** |
| *Enterobacteriaceae* | 2 | 4 | 2 |
| *Pseudomonas* | 4 | 4 | 4 |
| *Acinetobacter* | 4 | 4 | NR |
| *Staphylococcus* | 1 | 1 | 1 |
| *Staphylococcus,* coagulase negative | 1 | 1 | NR |
| *Enterococcus* | IE | IE | NR |
| *Streptococcus A, B, C and G* | NR | NR | NR |
| *Streptococcus pneumoniae* | NR | NR | NR |
| *Viridans Streptococci* | NR | NR | NR |
| *Haemophilus influenzae* | IE | IE | NR |
| *Moraxella catarrhalis* | IE | IE | NR |
| *Neisseria gonorrhea* | NR | NR | NR |
| *Neisseria meningitidis* | NR | NR | NR |
| Gram-positive anaerobes except *Clostridium difficile* | NR | NR | NR |
| Gram-negative anaerobes | NR | NR | NR |
| Breakpoint non specie-correlati | 2 | 4 | NR |
| Note: S= Sensibile. R = Resistente. ECOFF = Valore cut-off comune epidemiologico per la sorveglianza della resistenza. IE = Mancanza di evidenza sufficiente che la specie in questione sia un buon target per la terapia con questo farmaco. NR = Non Riportato. | | | |

Studi in vitro hanno dimostrato che la netilmicina è attiva contro la maggior parte dei ceppi di agenti patogeni oculari comuni e contro la flora saprofita cutanea. La tabella 2 fornisce un elenco dei livelli di suscettibilità alla netilmicina per un totale di 767 isolati batterici da campioni clinici oculari raccolti in Francia (FR), Germania (DE), Italia (IT), Polonia (PL), Repubblica slovacca (SK), Spagna (ES) e Regno Unito (UK), dimostrando il livello generale di sensibilità dei batteri della flora oculare all'antibiotico.

**Tabella 2 Dati di sensibilità in vitro alla netilmicina da isolati europei**

| | Sensibili | | Mediamente sensibili | | Resistenti | | MIC50 (µg/ml) | MIC90 (µg/ml) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Organismi** | **[n]** | **[%]** | **[n]** | **[%]** | **[n]** | **[%]** | | |
| *S.aureus* | 252 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.25 | 0.5 |
| *S.aureus* (Coagulase negative) | 302 | 96.5 | 10 | 3.2 | 1 | 0.3 | 0.06 | 4 |
| *S. epidermidis* | 216 | 95.6 | 9 | 4 | 1 | 0.4 | 0.05 | 4 |
| *S. pneumoniae* | | | | | | | 4 | 8 |
| *H. influenzae* | | | | | | | 0.25 | 0.5 |
| *Ps. Aeruginosa* | 39 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 4 |

**Altre informazioni:**
La resistenza crociata fra aminoglicosidi (ad esempio gentamicina, tobramicina e netilmicina) è dovuta alla specificità delle modificazioni degli enzimi adeniltransferasi e acetiltransferasi. Tuttavia, la resistenza crociata varia tra gli antibiotici aminoglicosidi a causa della diversa specificità dei vari enzimi modificanti. Il meccanismo più comune di resistenza acquisita agli aminoglicosidi è l'inattivazione dell'antibiotico da parte di enzimi che modificano i plasmidi ed i trasposoni-encoded.

**5.2 Proprietà farmacocinetiche**

*Desametasone:*
• Assorbimento
Dopo instillazione nel sacco congiuntivale, il desametasone raggiunge concentrazioni intraoculari terapeutiche. Le concentrazioni massime nella cornea e nell'umore acqueo si raggiungono entro 1-2 ore. L'emivita plasmatica del desametasone è di circa 3 ore.

• Distribuzione:
Dopo somministrazione topica oculare di NETILDEX, la distribuzione sistemica del desametasone è bassa.
Dopo somministrazione di una goccia di NETILDEX in ciascun occhio per quattro volte al giorno per due giorni consecutivi, il picco dei livelli plasmatici di desametasone dopo l'ultima somministrazione topica va da 220 a 888 picogrammi / ml (media 555 ± 217 pg / ml).

• Metabolismo:
Dopo somministrazione oculare, il desametasone sodio fosfato viene sottoposto ad una reazione di idrolisi, catalizzata da enzimi del film lacrimale e della cornea ed è parzialmente convertito nella forma liposolubile desametasone alcool.

• Eliminazione:
Il desametasone è ampiamente eliminato sotto forma di metaboliti.

*Netilmicina:*
• Assorbimento
Come tutti gli altri aminoglicosidi, la netilmicina è una molecola scarsamente lipofila, pertanto, dopo applicazione topica oculare, penetra scarsamente nella camera anteriore dell'occhio.

• Distribuzione:
Studi condotti sull'uomo hanno evidenziato che dopo una singola somministrazione topica la netilmicina raggiunge nelle lacrime le concentrazioni di: 256 microgrammi/ml dopo 5 minuti, 182 microgrammi/ml dopo 10 minuti, 94 microgrammi/ml dopo 20 minuti e 27 microgrammi/ml dopo 1 ora.

• Metabolismo:
La netilmicina somministrata per via topica oculare non viene metabolizzata.

• Eliminazione:
Come con altri antibiotici aminoglicosidici, la netilmicina viene eliminata immodificata principalmente per via renale.

**5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati di sicurezza non clinici derivano principalmente dalla bibliografia.

*Desametasone*
La tossicità del desametasone è comune a quella di altri cortisonici ed è stata studiata in diverse specie animali dopo somministrazione sistemica. Sono state osservate tossicità acuta e tossicità epatica. Il desametasone inibisce la carcinogenesi cutanea e la sintesi di DNA, RNA e di proteine nell'epidermide del topo.
Il desametasone ha la stessa azione generale teratogena del cortisone e sono stati riportati difetti di chiusura del tubo neurale nel coniglio ed un maggiore potenziale di produzione di palatoschisi rispetto all'idrocortisone.
Negli studi sui ratti dopo applicazione cutanea, non sono stati riportati effetti avversi sui feti. In scimmie trattate con 10 mg / kg al giorno per 22-50 giorni sono stati riportati cranio bifido ed aplasia cutanea congenita.
Il desametasone ha dimostrato di attraversare la placenta e di indurre una varietà di malformazioni in animali da laboratorio. Il trattamento di babbuini in gravidanza con desametasone ha determinato, in tutte le fasi della gravidanza, un calo significativo delle concentrazioni di cortisolo nel siero materno, che torna rapidamente a concentrazioni normali dopo la conclusione del trattamento. In qualsiasi fase della gestazione, le concentrazioni di progesterone non sono influenzate dal desametasone. Dopo somministrazione di desametasone, le concentrazioni seriche di estradiolo, testosterone e androstenedione sono rimaste invariate. Dopo instillazione topica oculare nel coniglio di desametasone alcol e desametasone-21-terz-butil-acetato è stata riportata tossicità dovuta al desametasone. Modificazioni dose-dipendenti sono state rilevate rispetto ad a) infiltrazione di lipidi di glicogeno del fegato, b) modifiche idropiche a livello epatico, c) vacuolizzazione e necrosi epatica multifocale, d) atrofia delle placche di Peyer dell'intestino, e) atrofia della polpa bianca di milza; e f) atrofia della corteccia surrenale. Non sono state rilevate alterazioni patologiche negli altri tessuti esaminati (cervello, cuore, polmoni, tiroide, rene, pancreas, gonadi, cistifellea, muscoli scheletrici, vescica urinaria ed occhio).

*Netilmicina*
È noto che la classe degli antibiotici aminoglicosidi può potenzialmente causare notevoli effetti nefrotossici ed ototossici, alcuni dei quali possono essere irreversibili. Studi su fertilità, teratogenicità e post-natali sulla netilmicina nel ratto e nel coniglio non hanno fornito alcun elemento significativo di tossicità di netilmicina, in particolare dopo somministrazione oculare.
In uno studio di tollerabilità oculare nel coniglio non sono state osservate lesioni a livello congiuntivale e corneale o del fondo oculare ed i riflessi oculari non sono stati alterati.

*Combinazione fissa*
Risultati simili a quelli sopra riassunti per ciascun principio attivo sono stati riscontrati in studi con la combinazione fissa nel coniglio.

**Valutazione del rischio ambientale**
Il calcolo della concentrazione ambientale prevista (PEC) delle acque superficiali per desametasone e netilmicina è stato basato su una dose massima per l'uomo di otto gocce di farmaco in un periodo di 24 ore.

Ogni goccia contiene 0,0608 mg di desametasone e 0,114 mg di netilmicina. I valori calcolati di PEC *Surface Water* derivanti dalla somministrazione del collirio, rispettivamente per desametasone e netilmicina, sono 0,000304 microgrammi/l e 0,000456 microgrammi/l. Questi valori sono inferiori al limite di azione del 5% (0,01 microgrammi/l) e quindi non è probabile che la quantità di desametasone e netilmicina nell'uso normale del prodotto rappresenti un rischio per l'ambiente acquatico.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*Collirio multidose:*
Sodio citrato
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Disodio fosfato dodecaidrato
Benzalconio cloruro
Acqua depurata

*Collirio monodose:*
Sodio citrato
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Disodio fosfato dodecaidrato
Acqua depurata

### 6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

### 6.3 Periodo di validità

*Collirio multidose:*
2 anni
Dopo prima apertura: 28 giorni.

*Collirio monodose*
2 anni
Il prodotto non contiene conservanti. Dopo la somministrazione il contenitore monodose andrà eliminato anche se solo parzialmente utilizzato.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

*Collirio multidose e monodose:*
Conservare a temperatura inferiore ai 30 °C.
Conservare nel contenitore originale.
Per le condizioni di conservazione dopo prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

*Contenitore multidose*
Flacone in polietilene a bassa densità, bianco, da 5 ml.

*Contenitore monodose*
Contenitori monodose in polietilene a bassa densità (LDPE), da 0,3 ml in bustina di alluminio da 5 contenitori.

Confezioni da 15, 20 o 30 contenitori monodose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

SIFI S.p.A. - Via Ercole Patti, 36 – 95025 Aci S. Antonio (CT) - Italia

**8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

NETILDEX 3 mg/ml / 1 mg/ml collirio, soluzione in flacone LDPE da 5 ml: 036452011
NETILDEX 3 mg /ml / 1 mg/ ml collirio, soluzione in contenitore monodose, 15 contenitori LDPE da 0,3 ml: 036452023
NETILDEX 3 mg /ml / 1 mg/ ml collirio, soluzione in contenitore monodose, 20 contenitori LDPE da 0,3 ml: 036452035
NETILDEX 3 mg /ml / 1 mg/ ml collirio, soluzione in contenitore monodose, 30 contenitori LDPE da 0,3 ml: 036452062

**9. DATA DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO/DI RINNOVO**

Data di prima autorizzazione: marzo 2006
Data di ultimo rinnovo: novembre 2012

**10. Data di revisione del testo**

Dicembre 2020

Classe di rimborsabilità: C
Medicinale soggetto a prescrizione medica (RR)
Prezzo al pubblico: Netildex collirio, soluzione 5 ml: € 16,60
Prezzo al pubblico: Netildex collirio, soluzione 30 u.m. da 0,3 ml: € 25,00

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Netildex 3 mg/ml / 1 mg/ml gel oftalmico

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di gel contiene:

*Principi attivi:* Netilmicina solfato 4,55 mg (pari a Netilmicina 3 mg)

Desametasone fosfato disodico 1,32 mg (pari a Desametasone 1 mg)

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Gel oftalmico.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Stati infiammatori del segmento anteriore dell'occhio, post-operatori e non, in presenza o a rischio di infezione batterica.

L'uso appropriato di agenti antibatterici deve essere conforme alle linee guida ufficiali.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Solo per uso oftalmico.

Instillare nel sacco congiuntivale una goccia di gel 2 volte al dì o secondo prescrizione medica.

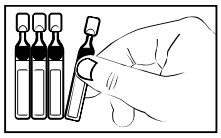
*Popolazione pediatrica*

NETILDEX è controindicato nei bambini di età inferiore ai 3 anni (vedere paragrafo 4.3).

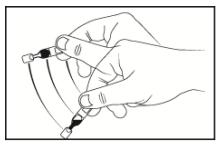
Non ci sono dati disponibili su bambini di età superiore ai 3 anni e negli adolescenti.

Modo di somministrazione

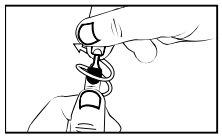
1) Lavare/igienizzare accuratamente le mani.
2) Staccare la monodose dalla strip.



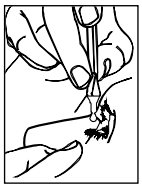
3) Assicurarsi che la monodose sia intatta.
4) Tenere il contenitore monodose dalla base e scuotere verso il basso.



5) Aprire ruotando la parte superiore e tirare.



6) Applicare il gel avendo cura di non toccare con la punta della monodose l'occhio, la palpebra o qualsiasi altra superficie; in questo modo possono essere evitate contaminazioni.



**4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi, agli antibiotici aminoglicosidici o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Bambini di età inferiore a tre anni.
Generalmente controindicato in gravidanza e allattamento.
Per la presenza di desametasone il medicinale è controindicato in pazienti affetti da:

- Ipertensione oculare.
- Cheratite erpetica o altre infezioni oculari da Herpes simplex.
- Infezioni da virus della congiuntiva e della cornea in fase ulcerativa acuta.
- Congiuntivite con cheratite ulcerativa anche in fase iniziale (test positivo alla fluoresceina).
- Tubercolosi e micosi dell'occhio.
- Infezioni oculari da micobatteri.

**4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego**

L'uso specie se prolungato dei medicinali per uso locale, può dare origine a fenomeni di irritazione o di sensibilizzazione. Ove ciò si verifichi, interrompere il trattamento ed istituire una idonea terapia.
NETILDEX è per esclusivo uso oftalmico e non deve essere somministrato per via sottocongiuntivale o introdotto in camera anteriore.
Evitare che l'estremità del contenitore venga a contatto con l'occhio o con qualsiasi altra superficie, incluse le mani.
NETILDEX gel oftalmico non contiene conservanti e va usato immediatamente dopo l'apertura: dopo la somministrazione il contenitore andrà eliminato anche se solo parzialmente utilizzato. Prima dell'uso assicurarsi che il contenitore sia intatto.
L'uso, soprattutto se prolungato, di corticosteroidi può determinare un aumento della pressione intraoculare con possibile danno del nervo ottico (glaucoma) e riduzione dell'acuità visiva. Si consiglia pertanto di controllare la pressione intraoculare qualora si utilizzino corticosteroidi per più di due settimane.
L'uso prolungato di corticosteroidi potrebbe anche causare:
1) insorgenza di cataratta subcapsulare (è, quindi, consigliabile non farne uso per lunghi periodi di tempo);
2) in presenza di lesioni, ritardo nei processi di cicatrizzazione e quindi nella guarigione dei tessuti lesi, favorendo l'insorgenza e la diffusione di eventuali infezioni;
3) riduzione delle capacità immunitarie con conseguente aumento del rischio di infezioni oculari secondarie, in particolare di natura fungina e virale.
Particolare attenzione occorre prestare alle patologie accompagnate da assottigliamento corneale. Svariate patologie oculari e l'uso prolungato di corticosteroidi possono indurre assottigliamento della cornea o della sclera; in questi casi l'uso locale di corticosteroidi può provocare perforazioni corneali o sclerali.
In presenza di infezioni virali, i corticosteroidi possono favorire l'aggravamento della malattia con opacizzazione irreversibile della cornea (vedere paragrafo 4.3).
La somministrazione locale di corticosteroidi a pazienti affetti da congiuntivite batterica, virale o fungina, e da infezioni purulente dell'occhio può mascherare i segni della progressione dell'infezione.

La sindrome di Cushing e/o la soppressione surrenalica associate con l'assorbimento sistemico di desametasone oculare possono verificarsi dopo terapia intensiva o continuata per lunghi periodi in pazienti predisposti, compresi bambini e pazienti trattati con inibitori del CYP3A4 (inclusi ritonavir e cobicistat). In questi casi, il trattamento dovrebbe essere sospeso progressivamente.
L'uso di NETILDEX non è stato studiato nei bambini. Pertanto, nei bambini da 3 a 12 anni il medicinale 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 con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state segnalate significative interazioni farmacologiche con l'uso della Netilmicina.
La contemporanea somministrazione anche locale, specie se intracavitaria, di altri antibiotici potenzialmente nefrotossici ed ototossici può accrescere il rischio di tali effetti. È stato riferito un aumento della nefrotossicità potenziale di alcuni aminoglicosidi a seguito della somministrazione successiva o contemporanea, che dovrebbe essere evitata, di altre sostanze potenzialmente nefrotossiche, quali cisplatino, polimixina B, colistina, viomicina, streptomicina, vancomicina, altri aminoglicosidi ed alcune cefalosporine (cefaloridina) o di diuretici potenti quali l'acido etacrinico e la furosemide, per le ripercussioni sul rene.
In vitro l'associazione di un aminoglicoside con un antibiotico betalattamico (penicilline o cefalosporine) può causare una reciproca e significativa inattivazione. Anche quando un antibiotico aminoglicosidico ed uno penicillino-simile sono stati somministrati attraverso due vie differenti, si è verificata una riduzione dell'emivita o dei livelli plasmatici dell'aminoglicoside in pazienti con insufficienza renale ed in alcuni pazienti con funzionalità renale normale.
Gli inibitori del CYP3A4 (inclusi ritonavir e cobicistat) possono diminuire la clearance del desametasone con conseguente aumento degli effetti e della soppressione surrenalica/sindrome di Cushing. La combinazione dovrebbe essere evitata a meno che il beneficio non superi il rischio degli effetti collaterali sistemici dei corticosteroidi, in questo caso i pazienti dovrebbero essere monitorati per gli effetti sistemici dei corticosteroidi.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

*Gravidanza*

Non sono disponibili dati clinici sulla sicurezza d'impiego di NETILDEX in gravidanza. Studi condotti sull'animale non hanno indicato alcun effetto dannoso diretto o indiretto sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale, il parto o lo sviluppo postnatale (vedi paragrafo 5.3).
Si dovrebbe considerare, pertanto, l'uso di NETILDEX solo qualora i potenziali benefici superino la possibilità di rischi non noti.

*Allattamento*

La sicurezza d'impiego di NETILDEX in corso di allattamento non è stata stabilita per cui se ne sconsiglia l'uso.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Il paziente dovrebbe essere avvertito di possibili effetti indesiderati che possono interferire con la vista.

## 4.8 Effetti indesiderati

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

*Patologie dell'occhio*

Aumento della pressione intraoculare, formazione di cataratta subcapsulare posteriore, sviluppo o aggravamento di infezioni da Herpes simplex o fungine, ritardo della cicatrizzazione, iperemia congiuntivale, bruciore, prurito.

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

*Disturbi del sistema immunitario*

Reazione allergica locale.

*Disturbi endocrini*

Sindrome di Cushing, soppressione surrenalica (vedere paragrafo 4.4).

Molto raramente sono stati riportati casi di calcificazione della cornea in associazione all'impiego di colliri contenenti fosfati in alcuni pazienti con danno significativo delle cornee.

**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 sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

Il medicinale, se accidentalmente ingerito o se impiegato per lungo periodo a dosi eccessive, può determinare effetti tossici.

# 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: corticosteroidi e antinfettivi in associazione, codice ATC: S01CA01

Il desametasone è un corticosteroide dotato di una intensa attività antinfiammatoria pari a 25 volte quella dell'idrocortisone. Come tutti i farmaci appartenenti a questa categoria l'attività antiflogistica si esplica principalmente attraverso l'inibizione della sintesi dell'acido arachidonico e di conseguenza di prostaglandine e leucotrieni, che sono tra i più importanti mediatori del processo flogistico. Lo steroide agisce inducendo la sintesi della lipomodulina, una proteina che inibisce l'azione della fosfolipasi $A_2$, enzima deputato alla liberazione dell'acido arachidonico.

La netilmicina è un antibiotico aminoglicosidico semisintetico ad ampio spettro. Gli aminoglicosidi sono antibiotici ad attività battericida che interferiscono con la sintesi proteica attraverso un legame irreversibile con la subunità 30S del ribosoma batterico. Lo spettro antimicrobico della netilmicina è paragonabile a quello della gentamicina e della tobramicina rispetto alle quali però possiede una migliore attività antibatterica. La netilmicina è attiva, a basse concentrazioni (0,5-12 microgrammi/ml), su una vasta gamma di patogeni oculari sia Gram positivi che Gram negativi, inclusi *S. Aureus*, *S. Epidermidis* e altri *S. Coagulasi negativi*, *Acinetobacter spp*., *Pseudomonas spp*. ed *H. Influenzae*.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il desametasone raggiunge concentrazioni intraoculari terapeutiche dopo instillazione nel sacco congiuntivale. È possibile un certo grado di assorbimento sistemico anche dopo somministrazione oculare.
La netilmicina, come tutti gli altri aminoglicosidi, è una molecola scarsamente lipofila, per cui, dopo applicazione locale, penetra debolmente nella camera anteriore dell'occhio. Studi condotti sull'uomo hanno evidenziato che dopo una singola somministrazione locale la netilmicina raggiunge nelle lacrime le concentrazioni di: 256 microgrammi/ml dopo 5 minuti, 182 microgrammi/ml dopo 10 minuti, 94 microgrammi/ml dopo 20 minuti e 27 microgrammi/ml dopo 1 ora. La netilmicina somministrata localmente inoltre non viene assorbita a livello sistemico in maniera significativa.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità del desametasone somministrato per via sistemica è ben documentata in letteratura.
La netilmicina ha un profilo tossicologico sistemico qualitativamente simile a quello della gentamicina e della tobramicina, ma con effetti collaterali (nefrotossicità e ototossicità) meno importanti. Dati preclinici condotti sull'animale con la netilmicina somministrata localmente e basati sugli studi convenzionali di tossicità per dosi singole e ripetute, potenzialità carcinogenetica e tossicità riproduttiva non hanno rilevato particolari pericoli per l'uomo.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio citrato – Sodio fosfato monobasico monoidrato – Disodio fosfato dodecaidrato – Xanthan gum – Acqua depurata.

### 6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

### 6.3 Periodo di validità

A confezionamento integro: 2 anni
Il medicinale non contiene conservanti: dopo la somministrazione il contenitore deve essere eliminato anche se solo parzialmente utilizzato.
Dopo l'apertura della bustina di alluminio i contenitori devono essere utilizzati entro 28 giorni: trascorso tale periodo i contenitori residui devono essere eliminati.

### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25 °C nella confezione originale.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitori monodose in polietilene a bassa densità da 0,4 ml di gel. Confezioni da 10, 15 o 20 contenitori monodose contenuti in buste di alluminio da 5 contenitori ciascuna.
È 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

SIFI S.p.A. - Via Ercole Patti, 36 – 95025 Aci S. Antonio (CT).

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Netildex 3 mg/ml / 1 mg/ml gel oftalmico in contenitore monodose, 10 contenitori LDPE da 0,4 ml
AIC: 036452047
Netildex 3 mg/ml / 1 mg/ml gel oftalmico in contenitore monodose, 15 contenitori LDPE da 0,4 ml
AIC: 036452074
Netildex 3 mg/ml / 1 mg/ml gel oftalmico in contenitore monodose, 20 contenitori LDPE da 0,4 ml
AIC: 036452050

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Novembre 2012

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2021

Classe di rimborsabilità: C
Medicinale soggetto a prescrizione medica (RR)
Prezzo al pubblico: NETILDEX 3 mg/ml / 1 mg/ml gel oftalmico – 15 contenitori monodose da 0,4 ml: € 25,00