

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Colircusí Gentadexa 1 mg/ml + 3 mg/ml + 0,5 mg/ml  
Gotas auriculares ou colírio, solução

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução contém 3,00 mg de gentamicina, 1,00 mg de fosfato sódico de dexametasona e 0,50 mg de cloridrato de tetrizolina.

Excipiente com efeito conhecido: Cloreto de benzalcónio, 0,04 mg/ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Gotas auriculares ou colírio, solução.  
Solução incolor ou ligeiramente amarelada, transparente e praticamente isenta de partículas.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Este medicamento é para uso oftálmico e auricular em doentes adultos.

Oftalmologia: Tratamento tópico de infeções do segmento anterior do olho com componente inflamatória causadas por microrganismos sensíveis à gentamicina. Conjuntivite e blefarconjuntivite bacterianas e alérgicas, queratite, esclerite e episclerite.

Corticóides devem apenas ser prescritos após exame oftalmológico.

Otologia: Tratamento tópico de infeções bacterianas do canal auditivo causadas por microrganismos sensíveis à gentamicina, como otite externa e outras afeções inflamatórias em que esteja indicada uma terapêutica com corticosteroide/antibiótico. Devem ser tidas em consideração as recomendações oficiais sobre a utilização de agentes antibacterianos.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

## Posologia

### Adultos

#### Uso oftálmico:

1 - 2 gotas, instiladas no(s) olho(s) afetado(s), cada 4 horas (em infecções graves pode aumentar-se a frequência de instilação). Não se recomenda a utilização deste medicamento durante mais de 14 dias, salvo recomendação em contrário por parte do médico.

#### Uso auricular:

3 - 4 gotas, instiladas no(s) ouvido(s) afetado(s), 3 vezes ao dia.

Não se recomenda a utilização deste medicamento durante mais de 14 dias, salvo recomendação em contrário por parte do médico.

### Populações especiais

#### Compromisso renal

Não foram efetuados estudos em doentes com compromisso renal.

#### Compromisso hepático

Não foram efetuados estudos em doentes com compromisso hepático.

#### População pediátrica

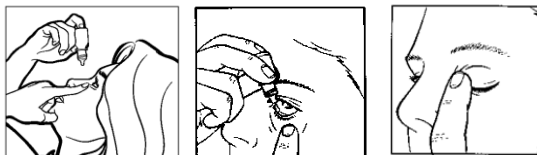
A segurança e eficácia de Colircusí Gentadexa não foram estabelecidas em doentes pediátricos. A utilização em lactentes e crianças não é recomendada.

#### Doentes idosos (65 anos de idade e mais velhos)

A segurança e eficácia de Colircusí Gentadexa não foram estabelecidas em idosos.

### Modo de administração

#### USO oftálmico:



1. Inclinar a cabeça para trás.
2. Colocar um dedo no rosto um pouco abaixo do olho e puxar suavemente a pálpebra inferior para baixo de modo a formar uma bolsa.
3. Instilar as gotas no saco conjuntival, dirigindo o olhar para cima. A extremidade do conta-gotas do frasco não deve tocar no olho.
4. Para reduzir a reabsorção sistémica:  
Fechar os olhos durante 2 minutos.  
Fechar o canal lacrimal com o dedo durante 2 minutos.

5. Aguardar 15 minutos antes de instilar outros medicamentos oftálmicos.

Para evitar a contaminação do conta-gotas e solução, não toque com a extremidade do conta-gotas nas pálpebras, áreas circundantes ou noutras superfícies com o conta-gotas do frasco. O frasco deve ser mantido bem fechado quando não estiver a ser utilizado.

Recomenda-se fazer oclusão nasolacrimal ou fechar gentilmente a(s) pálpebra(s) após a instilação. Isto pode reduzir a absorção sistémica de medicamentos administrados por via ocular e resultar numa diminuição dos efeitos indesejáveis sistémicos.

USO auricular:

O canal auditivo deverá ser cuidadosamente limpo. Instilar o medicamento com o ouvido virado para cima e manter esta posição durante 5 minutos para ajudar a penetração da solução. Aconselha-se aplicar algodão após cada administração.

#### 4.3 Contraindicações

Geral

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Oftalmologia

Doentes com glaucoma de ângulo estreito.

Vaccinia, varicela, e outra infeção viral da córnea ou conjuntiva.

Doenças fúngicas das estruturas oculares

Infeções oculares por micobactérias

Otologia

Infeções óticas virais ou fúngicas

Perfuração ou suspeita de perfuração do tímpano.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral:

Colircusí Gentadexa deve ser utilizado com precaução em idosos, em doentes com doença cardiovascular ou em doentes com deservação simpática (por exemplo, doentes com diabetes insulino-dependente, hipotensão ortostática, hipertensão, hipertiroidismo), devido ao risco de possíveis efeitos sistémicos.

- Doentes em tratamento com inibidores da monoamina oxidase (MAO) podem desenvolver uma crise hipertensiva grave se lhes for administrada uma substância simpaticomimética como a tetrizolina (ver secção 4.5).

- Pode ocorrer, em alguns doentes, sensibilidade após administração tópica de aminoglicosídeos. A gravidade das reações de hipersensibilidade pode variar desde efeitos locais até reações generalizadas, tais como, eritema, prurido, urticária, rash cutâneo, anafilaxia, reações anafilactoides ou reações bolhosas. Se ocorrer

hipersensibilidade durante a utilização deste medicamento, o tratamento deve ser descontinuado (ver secção 4.8).

- Pode ocorrer hipersensibilidade cruzada com outros aminoglicosídeos e deverá considerar-se a possibilidade dos doentes que se tornam sensíveis à gentamicina tópica também serem sensíveis a outros aminoglicosídeos de aplicação tópica e/ou sistémica.
- Os corticosteroides podem reduzir a resistência, ajudar no desenvolvimento de infeções por bactérias, fungos, vírus ou parasitas e mascarar os sinais clínicos de infeção.
- Devido ao ingrediente antibiótico, o uso prolongado de Colircusí Gentadexa pode resultar no crescimento excessivo de organismos não-suscetíveis. Se ocorrer uma superinfeção, deve ser iniciada a terapêutica apropriada.

#### Uso oftálmico

Apenas para uso ocular.

Se após retirar a tampa, o selo de proteção estiver solto, retire-o antes de utilizar o produto.

A prescrição inicial ou a renovação da prescrição devem ser feitas apenas após exame oftalmológico do doente com equipamento de ampliação, como biomicroscopia com lâmpada de fenda e, se necessário, angiografia fluoresceínica.

#### Perturbações visuais

Podem ser notificadas perturbações visuais com o uso sistémico e tópico de corticosteroides. Se um doente apresentar sintomas tais como visão turva ou outras perturbações visuais, o doente deve ser considerado para encaminhamento para um oftalmologista para avaliação de possíveis causas que podem incluir cataratas, glaucoma ou doenças raras, como coriorretinopatia serosa central (CRSC), que foram notificadas após o uso de corticosteroides sistémicos e tópicos.

A utilização intensiva e/ou prolongada de corticosteroides oftálmicos aumenta o risco de complicações oculares e pode causar efeitos indesejáveis sistémicos. Se o processo inflamatório não responder num período de tempo razoável no decurso da terapêutica, deverão instituir-se outras formas de tratamento para reduzir estes riscos.

A aplicação tópica de corticosteroides pode ser acompanhada por uma diminuição da secreção urinária de cortisol, bem como por uma diminuição da concentração plasmática de cortisol. Os corticosteroides têm sido associados a supressão do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA), síndrome de Cushing e diminuição do crescimento em crianças, especialmente em caso de utilização de doses elevadas ou tratamento prolongado.

O risco de pressão intraocular aumentada induzida pelos corticosteroides aumenta em doentes com antecedentes familiares ou pessoais de glaucoma. Se estes medicamentos forem usados durante 10 ou mais dias, a pressão intraocular deverá ser monitorizada regularmente, mesmo em crianças e doentes pouco colaborantes. Doentes com glaucoma devem ser monitorizados semanalmente.

Os corticosteroides podem ocultar ou acentuar uma infecção pré-existente. Colircusí Gentadexa deve ser utilizado em infecções oculares purulentas agudas apenas quando for clinicamente necessário instituir um tratamento com uma combinação de esteroide/anti-infecioso. A utilização prolongada pode suprimir a resposta imunitária, aumentando assim o risco de infecções oculares secundárias. A possibilidade de infecções fúngicas persistentes na córnea deve ser considerada após tratamento prolongado com corticosteroides.

Em doentes a fazer tratamento local ou sistémico com corticosteroides para outras patologias têm ocorrido infecções oculares por herpes simplex. A utilização de corticosteroides para o tratamento de herpes simplex que não sejam queratites epiteliais por herpes simplex, nas quais está contraindicado, requer grande precaução; o exame periódico por microscopia com lâmpada de fenda é essencial.

Em patologias que causem adelgaçamento da córnea ou esclera podem ocorrer perfurações após a utilização de corticosteroides por via tópica.

O tratamento não deve ser descontinuado prematuramente uma vez que a interrupção súbita de antibióticos ou de doses elevadas de corticosteroides pode causar uma exacerbação dos processos infecciosos ou inflamatório, respetivamente.

A utilização de lentes de contacto é desaconselhada durante o tratamento de uma inflamação ocular com Colircusí Gentadexa. A solução contém cloreto de benzalcónio que pode causar irritação ocular e pode alterar a coloração das lentes de contato hidrófilas. O contacto com as lentes hidrófilas deve ser evitado.

Como Colircusí Gentadexa é usado para tratar situações potencialmente infecciosas não é aconselhável a continuação do seu uso, pelo que os doentes devem ser informados de que devem retirar as lentes de contacto antes da instilação do colírio e esperar pelo menos 15 minutos antes de as recolocar.

Ocorreram reações adversas graves, incluindo neurotoxicidade, ototoxicidade e nefrotoxicidade em doentes que receberam terapia sistémica com aminoglicosídeos ou quando aplicados topicamente a feridas abertas ou pele danificada. Embora estes efeitos não tenham sido relatados após o uso tópico ocular de gentamicina, recomenda-se precaução quando usado concomitantemente com terapêutica sistémica com aminoglicosídeos.

A utilização prolongada de corticosteroides pode resultar em hipertensão ocular e/ou glaucoma que pode levar a danos do nervo ótico, distúrbios do campo visual, diminuição da acuidade visual e posterior e formação de catarata subcapsular posterior. O risco de pressão intraocular aumentada e/ou catarata induzida pelos corticosteroides aumenta em doentes predispostos (por exemplo, diabetes).

Doentes em tratamento prolongado com corticosteroides oftálmicos, a pressão

intraocular deve ser monitorizada rotineiramente e com frequência. Isto é especialmente importante em doentes pediátricos, em que o risco de hipertensão ocular induzida por corticosteroide pode ser maior e pode ocorrer mais cedo do que em adultos. Colircusí Gentadexa não está aprovado para uso em doentes pediátricos.

Deve suspeitar-se de infeção fúngica em doentes com úlcera de córnea persistente que foram ou estão a ser tratados com este medicamento, a terapêutica com corticosteroides deve ser interrompida se ocorrer infeção fúngica.

Corticosteroides oftálmicos tópicos podem retardar a cicatrização da córnea. Os AINE de aplicação tópica são conhecidos por retardar ou atrasar a cicatrização. O uso concomitante de AINE de aplicação tópica e esteroides de aplicação tópica pode aumentar o potencial para problemas de cicatrização (ver secção 4.5).

A síndrome de Cushing e/ou supressão adrenal associadas à absorção sistémica de dexametasona ocular podem ocorrer após o tratamento intensivo ou prolongado de doentes predispostos, designadamente crianças e doentes tratados com inibidores CYP3A4 (incluindo ritonavir e cobicistat). Nestes casos, o tratamento deverá ser progressivamente descontinuado.

#### Otologia

Apenas para uso auricular.

O estado do tímpano deverá ser sempre verificado antes da prescrição de Colircusí Gentadexa.

O contacto direto da gentamicina com o ouvido médio e interno pode provocar efeitos tóxicos irreversíveis. Colircusí Gentadexa não deve ser utilizado se a integridade da membrana do tímpano não estiver assegurada.

Colircusí Gentadexa contém cloreto de benzalcónio

Este medicamento contém 0,04 mg/ml de cloreto de benzalcónio, equivalente a 0,004% w/v.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Doentes em tratamento com inibidores da monoamina oxidase (IMAO) podem desenvolver uma reação de hipertensão grave se lhes for administrado um fármaco simpaticomimético. Apesar desta reação não ter sido especificamente relatada com tetrizolina, a possibilidade de tal interação deve ser considerada (ver secção 4.4).

O uso concomitante de AINE de aplicação tópica e esteroides tópicos pode aumentar o potencial para problemas de cicatrização. Os corticosteroides sistémicos, quando administrados com AINE, incluindo os salicilatos, podem aumentar o risco de hemorragia gastrointestinal.

Inibidores CYP3A4 (incluindo ritonavir e cobicistat) poderão diminuir a clearance de dexametasona resultando em efeitos aumentados e supressão adrenal /síndrome de Cushing. O tratamento concomitante deve ser evitado salvo se os benefícios forem superiores ao risco acrescido de efeitos indesejáveis dos corticosteroides sistêmicos. Nesse caso, os doentes deverão ser vigiados a fim de se detetarem os efeitos dos corticosteroides sistêmicos.

#### Uso oftálmico

Se tiver a ser utilizado mais do que um medicamento oftálmico tópico, os medicamentos devem ser administrados com pelo menos 5 minutos de intervalo. As pomadas devem ser administradas por último.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Fertilidade

Não foram realizados estudos para avaliar o efeito sobre a fertilidade da administração tópica oftálmica e auricular de Colircusí Gentadexa. A fertilidade e a performance reprodutiva não foram afetadas em ratos, após administração intramuscular de gentamicina. Não estão disponíveis estudos padrão de fertilidade com a dexametasona. Não há informação disponível relativa aos efeitos da tetrizolina sobre a fertilidade em animais.

##### Gravidez

Existem dados limitados sobre a utilização de Colircusí Gentadexa em mulheres grávidas. Não existem estudos adequados e bem controlados sobre a utilização de Colircusí Gentadexa em mulheres grávidas, pelo que este medicamento só deverá ser utilizado durante a gravidez quando o potencial benefício justificar qualquer risco para o feto. A administração prolongada ou repetida de corticosteroides sistêmicos durante a gravidez tem sido associada com um risco aumentado de atraso do crescimento intrauterino. As crianças nascidas de mães que tomaram doses substanciais de corticosteroides durante a gravidez devem ser observadas cuidadosamente para sinais de hipoadrenalismo.

Estudos em animais com dexametasona ou gentamicina demonstraram toxicidade reprodutiva após administração parentérica. Foi observada toxicidade reprodutiva em estudos em animais com dexametasona, após administração sistêmica e ocular em níveis terapêuticos.

Não existe informação disponível relativamente aos efeitos da tetrizolina após administração a mulheres grávidas ou animais prenhes. Não foram efetuados estudos de desenvolvimento embriofetal com a tetrizolina.

Colircusí Gentadexa não é recomendado durante a gravidez.

##### Amamentação

Os corticosteroides administrados sistemicamente aparecem no leite humano. A gentamicina, também é excretada no leite materno. Desconhece-se se os metabolitos de Colircusí Gentadexa são excretados no leite humano.

Não há dados disponíveis sobre a passagem da dexametasona e da tetrizolina para o leite materno humano. No entanto, não pode ser excluído um risco para a criança lactente. Deve ser tomada a decisão sobre se descontinuar a amamentação ou descontinuar/abster de terapêutica, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mãe.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Colircusí Gentadexa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos a moderados.

Uso oftálmico: Colircusí Gentadexa pode causar midríase transitória, visão turva ou outros distúrbios visuais que podem afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Se, após instilação, ocorrer midríase ou turvação da visão, o doente deve aguardar que a visão normalize antes de conduzir ou utilizar máquinas.

Uso auricular: Os efeitos de Colircusí Gentadexa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Reações adversas medicamentosas provenientes de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida).

As seguintes reações provêm da experiência pós-comercialização com Colircusí Gentadexa através de relatos espontâneos e casos da literatura. Uma vez que estas reações são notificadas voluntariamente a partir de uma população de dimensão incerta, não é possível estimar com fiabilidade a sua frequência que é, assim, categorizada como desconhecida. As reações adversas são listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

#### Administração oftálmica

Classes de Sistemas de Órgãos	MedDRA Termo preferido (v.14.1)
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade
Afeções oculares	Irritação nos olhos, dor nos olhos, visão turva (ver também a secção 4.4)
Doenças Endócrinas	Síndrome de Cushing, supressão



adrenal (consultar secção 4.4)
--------------------------------

Administração auricular  
Não aplicável.

Descrição das reações adversas selecionadas

Administração oftálmica:

O uso prolongado de corticosteroides oftálmicos tópicos pode resultar num aumento da pressão intraocular com dano no nervo ótico, redução da acuidade visual e distúrbios no campo visual, formação de catarata subcapsular posterior e atraso na cicatrização de feridas (ver secção 4.4).

Devido ao corticosteroide, em doenças que causam adelgaçamento da córnea ou esclera há um risco maior de perfuração, especialmente nos casos de tratamentos prolongados (ver secção 4.4).

Ocorreram desenvolvimentos de infeções secundárias após a utilização de associações contendo corticosteroides ou antimicrobianos (ver secção 4.4).

Devido à presença de tetrizolina na fórmula, e como resultado da absorção, pode ocorrer dilatação da pupila, aumento da pressão ocular e efeitos indesejáveis sistémicos. Têm sido relatados casos de toxicidade sistémica após aplicação tópica de medicamentos simpaticomiméticos: foram relatados casos de dor de cabeça, aumento da pressão arterial, extrassístoles, taquicardia, desmaios e acidentes cerebrovasculares (ver secção 4.4).

Podem ocorrer os seguintes efeitos indesejáveis após uso oftálmico desta ou de outra associação similar de antibiótico/esteroide:

Infeções e infestações

Raros ( $\geq 0,01\%$ ,  $<0,1\%$ ): infeção ocular (exacerbação ou secundária). Em caso de infeções secundárias ou exacerbações, descontinue a utilização e institua o tratamento adequado.

Doenças do sistema imunitário

Pouco frequentes ( $\geq 0,1\%$ ,  $<1\%$ ): hipersensibilidade (local). Se se suspeitar de hipersensibilidade, descontinuar a utilização.

Afeções oculares

Pouco frequentes ( $\geq 0,1\%$ ,  $<1\%$ ): irritação ocular (ardor e picadas após a instilação), dor ocular e prurido, visão turva (ver também a secção 4.4).

Exames complementares de diagnóstico

Pouco frequentes ( $= 0,1\% < 1\%$ ): pressão intraocular aumentada.

#### Doenças Endócrinas

Frequência Desconhecida: Síndrome de Cushing, supressão adrenal.

Podem ocorrer os seguintes efeitos indesejáveis após uso auricular desta ou de outra associação similar de antibiótico/esteroide:

#### Afeções do ouvido e do labirinto

Raros ( $\geq 0,01\%$ ,  $< 0,1\%$ ): desconforto auricular (ardor e irritação após instilação), dor auricular.

#### Doenças do sistema imunitário

Raros ( $\geq 0,01\%$ ,  $< 0,1\%$ ): hipersensibilidade (reações localizadas, incluindo eritema do canal auditivo, edema, dermatite exfoliativa, prurido auricular). Se se suspeitar de hipersensibilidade, descontinuar a utilização.

#### Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações

Muito raros ( $< 0,01\%$ ): Ototoxicidade (o contacto direto do ouvido médio com um aminoglicosídeos está associado a toxicidade coclear e vestibular).

As seguintes reações adversas foram identificadas a partir de vigilância pós-comercialização após a administração de Colircusí Gentadexa. A frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

#### População pediátrica

O uso excessivo de tetrizolina em lactentes e crianças pequenas pode causar depressão do sistema nervoso central e uma redução significativa da temperatura corporal (ver Secção 4.9).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Portugal

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

A sobredosagem tópica de Colircusí Gentadexa pode ser removida do(s) olho(s) ou do(s) ouvido(s) com água tépida.

Em caso de sobredosagem ou ingestão acidental da tetrizolina (especialmente em crianças) pode resultar em sonolência, depressão do sistema nervoso central com redução brusca da temperatura corporal e sintomas de bradicardia, sudção excessiva, tonturas, coma e hipertensão seguida por hipotensão. O tratamento, em caso de ingestão suspeita, é sintomático e de suporte.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico:

14.2 – Medicamentos usados em afeções otorrinolaringológicas. Produtos para aplicação no ouvido. 15.1.1. – Medicamentos usados em afeções oculares. Anti-infecciosos tópicos. Antibacterianos. 15.2.1. – Medicamentos usados em afeções oculares. Anti-inflamatórios. Corticosteroides.

Código ATC: S03CA01

#### Mecanismo de ação

O componente antibiótico de Colircusí Gentadexa é a gentamicina, um antibiótico aminoglicosídeo potente, de largo espectro e rapidamente bactericida. O seu efeito principal sobre as bactérias é exercido por inibição da formação e síntese de polipéptidos no ribossoma.

O mecanismo exato da ação anti-inflamatória da dexametasona não é conhecido. A dexametasona inibe múltiplas citocinas inflamatórias e produz múltiplos efeitos glucocorticoides e mineralocorticoides.

A tetrizolina é um agente simpaticomimético com efeitos semelhantes à nafazolina. Causa vasoconstrição conjuntiva e descongestiona devido à sua atividade adrenérgica.

#### Farmacodinâmica

A dexametasona é um dos mais potentes corticosteroides com uma potência anti-inflamatória relativa superior à da prednisolona ou hidrocortisona.

#### Espectro da atividade antibacteriana

O mecanismo mais comum de resistência adquirida aos aminoglicosídeos é a inativação antibiótica por enzimas modificadoras de plasmídeos e transposões codificados. A resistência à gentamicina ocorre por diferentes mecanismos incluindo (1) alterações da subunidade ribossomal no interior da célula bacteriana; (2) interferência com o transporte da gentamicina para o interior da célula e (3) inativação da gentamicina por enzimas de adenilação, fosforilação e acetilação. A informação genética para a produção de enzimas de inativação pode ser transportada no cromossoma bacteriano ou em plasmídeos. Pode ocorrer resistência cruzada a outros aminoglicosídeos devido à inativação dependendo da enzima inativadora específica. A resistência cruzada entre aminoglicosídeos como a gentamicina e a tobramicina é devida à sensibilidade das mesmas classes das enzimas modificadoras adeniltransferase (ANT) e acetiltransferase (ACC). Mas existe também sensibilidade variável a outras classes de enzimas modificadoras entre os antibióticos aminoglicosídeos. O fenótipo de resistência beta-lactâmico (i.e., meticilina; penicilina) não está relacionado com o fenótipo de resistência aminoglicosídeo e ambos não estão relacionados com os fenótipos de virulência e patogênicos. Verificou-se que muitas espécies de Staphylococci resistentes à meticilina são resistentes a alguns antibióticos aminoglicosídeos.

Existem também sensibilidade variável a outras classes de enzimas modificadoras entre os antibióticos aminoglicosídeos. O fenótipo de resistência beta-lactâmico (i.e., meticilina; penicilina) não está relacionado com o fenótipo de resistência aminoglicosídeo e ambos não estão relacionados com os fenótipos de virulência e patogênicos. Verificou-se que muitas espécies de Staphylococci resistentes à meticilina são resistentes a alguns antibióticos aminoglicosídeos.

penicilina) não está relacionado com o fenótipo de resistência aminoglicosídeo e ambos não estão relacionados com os fenótipos de virulência e patogênicos. Verificou-se que muitas espécies de Staphylococci resistentes à meticilina são resistentes a alguns antibióticos aminoglicosídeos.

#### Valores limite

A atividade da gentamicina é descrita in vitro geralmente pela Concentração Inibitória Mínima (MIC) de um antibiótico, que é uma medida da potência de um antibiótico contra cada espécie bacteriana. Os valores limite de MIC foram definidos para classificar os microrganismos isolados em suscetíveis ou resistentes a um determinado antibiótico. O atual valor limite de MIC para a gentamicina selecionado para uma espécie particular tem em conta a suscetibilidade intrínseca das espécies bem como os valores farmacodinâmicos de C<sub>max</sub> e AUC no plasma após administração oral. A definição de valor limite que classifica os microrganismos isolados em suscetíveis ou resistentes é útil para prever a eficácia clínica dos antibióticos administrados por via sistêmica. O valor limite e o espectro in vitro mencionados abaixo são baseados em utilização sistêmica. Estes valores limite podem não ser aplicáveis na utilização tópica ocular/ótica do medicamento, pois são obtidas concentrações mais elevadas localmente e as circunstâncias físicas/químicas locais podem influenciar a atividade do produto no local de administração. Sugerem-se os seguintes valores limite de MIC (Concentração Inibitória Mínima), que separam os organismos suscetíveis (S) dos organismos resistentes (R):

Enterobacteriaceae  $S \leq 2 \text{ mg/l}$ ,  $R > 4 \text{ mg/l}$   
Pseudomonas  $S \leq 4 \text{ mg/l}$ ,  $R > 4 \text{ mg/l}$   
Acinetobacter  $S \leq 4 \text{ mg/l}$ ,  $R > 4 \text{ mg/l}$   
Staphylococcus  $S \leq 1 \text{ mg/l}$ ,  $R > 1 \text{ mg/l}$   
Não relacionados com espécies  $S \leq 2 \text{ mg/l}$ ,  $R > 4 \text{ mg/l}$ .

#### Suscetibilidade à gentamicina

A prevalência de resistência pode variar geograficamente e no tempo para as espécies selecionadas, pelo que a informação sobre as resistências locais é desejável, principalmente para o tratamento de infeções graves. Se necessário, deve ser procurado aconselhamento especializado quando a prevalência local de resistência seja tal que a utilidade da gentamicina em, pelo menos alguns tipos de infeção, seja questionável.

#### Uso ocular:

Esta informação dá apenas uma orientação aproximada sobre a probabilidade de suscetibilidade dos microrganismos à gentamicina para infeções oculares. Apenas são referidas aqui as espécies bacterianas normalmente responsáveis por infeções oculares externas.

#### Bactérias de infeções oculares externas

#### ESPÉCIES SENSÍVEIS

##### Microrganismos Aeróbios Gram-Positivos

Bacillus cereus  
Bacillus megaterium  
Bacillus pumilus  
Bacillus thuringiensis  
Corynebacterium accolens  
Corynebacterium bovis  
Corynebacterium macginleyi  
Corynebacterium pseudodiphtheriticum  
Kocuria kristinae  
Kocuria rhizophilia  
Staphylococcus aureus (suscetível à meticilina - MSSA)  
Staphylococcus epidermidis (suscetível à meticilina - MSSE)  
Staphylococcus haemolyticus (suscetível à meticilina - MSSH)  
Outros Staphylococci Coagulase-negativos (suscetíveis à meticilina - CONS)

##### Microrganismos Aeróbios Gram-Negativos

Acinetobacter baumannii  
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  
Serratia marcescens

#### ESPÉCIES PARA AS QUAIS A RESISTÊNCIA ADQUIRIDA PODERÁ SER PROBLEMÁTICA

Haemophilus influenzae  
Staphylococcus aureus (resistente à meticilina – MRSA)  
Staphylococcus epidermidis (resistente à meticilina – MRSE)  
Staphylococcus haemolyticus (resistente à meticilina – MRSH)  
Outros Staphylococci Coagulase-negativos (resistentes à meticilina - CONS)

#### ESPÉCIES INERENTEMENTE RESISTENTES

##### Microrganismos Aeróbios Gram-Positivos

Enterococci faecalis  
Streptococcus mitis  
Streptococcus pneumoniae  
Streptococcus pyogenes  
Streptococcus sanguis

##### Microrganismos Aeróbios Gram-Negativos

Chryseobacterium indologenes  
Stenotrophomonas maltophilia

##### Bactérias Anaeróbias

Propionibacterium acnes

Usoótico:

Esta informação dá apenas uma orientação aproximada sobre a probabilidade de suscetibilidade dos microrganismos à gentamicina para infeções óticas. Apenas são referidas aqui as espécies bacterianas normalmente responsáveis por otite externas agudas.

Bactérias de infeções óticas externas

## ESPÉCIES SENSÍVEIS

### Microrganismos Aeróbios Gram-Positivos

Corynebacterium auris  
Staphylococcus aureus  
Staphylococcus capitis  
Staphylococcus caprae  
Staphylococcus epidermidis  
Staphylococcus warneri  
Turicella otitidis

### Microrganismos Aeróbios Gram-Negativos

Pseudomonas aeruginosa

## ESPÉCIES PARA AS QUAIS A RESISTÊNCIA ADQUIRIDA PODERÁ SER PROBLEMÁTICA

Nenhuma

## ESPÉCIES INERENTEMENTE RESISTENTES

### Microrganismos Aeróbios Gram-Positivos

Enterococci faecalis

### Microrganismos Aeróbios Gram-Negativos

Achromobacter xylosoxidans  
Stenotrophomonas maltophilia

### Outras informações

A resistência cruzada entre aminoglicosídeos (ex., gentamicina e tobramicina) deve-se à especificidade das modificações enzimáticas da Adeniltransferase (ANT) e Acetiltransferase (ACC).

Os corticosteroides suprimem a resposta inflamatória do organismo a uma variedade de agentes e podem atrasar ou demorar a cicatrização. Uma vez que os corticosteróides podem inibir os mecanismos de defesa do organismo contra infecções bacterianas, pode ser utilizado concomitantemente um fármaco antimicrobiano quando esta inibição for considerada clinicamente significativa.

Por este motivo Colircusí Gentadexa é uma combinação de:

-Gentamicina, um antibiótico aminoglicosídeo ativo contra numerosos microrganismos patogênicos gram-positivos e gram-negativos.

-Dexametasona, um potente corticosteróide com propriedades antialérgicas, anti exsudativas e anti proliferativas, inibe a resposta inflamatória de agentes com propriedades imunológicas, mecânicas ou químicas.

-Tetrizolina, um simpaticomimético de ação vasoconstritora.

A ação bactericida do antibiótico associa-se neste medicamento a um efeito anti-inflamatório e vasoconstritor.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética dos componentes individuais (gentamicina, dexametasona e tetrizolina) após instilação tópica ocular/ótica da formulação da associação fixa de gentamicina/dexametasona/tetrizolina não está disponível.

### GENTAMICINA

#### Absorção (gentamicina)

Após aplicações de doses múltiplas tópicas oculares de gentamicina 0,3% (3 mg/mL) em coelhos, a gentamicina foi bem absorvida, com as concentrações no humor aquoso a variarem de 0,03 µg/mL a 5,0 µg/mL.

Não está disponível informação sobre a farmacocinética da gentamicina após aplicação tópica ótica de gentamicina 0,3% (3 mg/mL) no ouvido externo em humanos. Após aplicação tópica ótica contínua de 40 mg/mL de gentamicina durante 30 minutos diretamente na membrana da janela redonda dos ouvidos de cobaias, a gentamicina atingiu uma concentração máxima de 4000 µg/mL na cóclea após 3 horas.

Em 96 olhos humanos sujeitos a cirurgia da catarata, transplante de córnea ou enucleação, a gentamicina foi bem absorvida com os níveis de humor aquoso a variarem de 0,03 µg/mL a 4,0 µg/mL.

Após aplicação tópica ocular/ótica de gentamicina, a concentração sérica da gentamicina não foi avaliada.

#### Distribuição (gentamicina)

Após uma perfusão intravenosa (IV) de 2 horas, de uma dose de 1 mg/kg a um grupo de adultos, foram atingidas as concentrações pico de gentamicina no final da perfusão e foram em média 4,5 µg/mL (intervalo: 0,5 µg/mL a 8 µg/mL). O volume de distribuição variou de 0,27 a 0,37 L/kg. Em humanos, cerca de 25 a 30% da dose administrada de gentamicina é ligada por proteínas plasmáticas.

#### Biotransformação/metabolismo (gentamicina)

A gentamicina não sofre biotransformação com mais de 90% do fármaco excretado inalterado na urina através de filtração glomerular.

#### Eliminação (gentamicina)

A gentamicina é excretada principalmente na urina numa forma inalterada por filtração glomerular com a semivida de eliminação plasmática variando entre 2 a 4 horas.

#### Linearidade/não-linearidade (gentamicina)



A linearidade da concentração sérica de gentamicina com as doses administradas não foi estabelecida.

## DEXAMETASONA

### Absorção (dexametasona)

Após administração tópica ocular única de fosfato dissódico de dexametasona 0,1% (1 mg/mL) em coelhos, a concentração da dexametasona no humor aquoso foi observada até 6 horas com uma exposição média ( $C_{max}$  e AUC 0-6 h) de 0,93  $\mu\text{g/mL}$  e 121,67  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ , respectivamente.

Não está disponível informação sobre a farmacocinética da dexametasona após aplicação tópica ótica de dexametasona 0,1% (1 mg/mL) no ouvido externo. Após aplicação contínua de 5 mg/mL de dexametasona durante 30 minutos diretamente na membrana circular dos ouvidos de cobaias, a dexametasona atingiu uma concentração máxima de 13  $\mu\text{g/mL}$  na perilinfa após 1 hora.

Após administração ocular tópica em humanos, a dexametasona é detetável no humor aquoso após 30 minutos e atinge o pico aos 90 a 120 minutos com uma concentração média de 31 ng/mL. Foram observadas concentrações baixas mas detetáveis no humor aquoso após 12 horas. Adicionalmente, após aplicação ocular tópica de fosfato dissódico de dexametasona 0,1% (1 mg/mL) a cada 30 minutos até à altura da vitrectomia em 20 doentes fáquicos, a concentração da dexametasona no humor aquoso variou de 10 ng/mL a 60 ng/mL.

Após administração tópica ocular/ótica de dexametasona, a concentração sérica da dexametasona em 20 doentes fáquicos foi inferior a 1,5 ng/mL.  
cos foi inferior a 1,5 ng/mL.

### Distribuição (dexametasona)

A biodisponibilidade oral da dexametasona variou entre 70 e 80% em sujeitos normais e doentes. Após administração intravenosa, o volume de distribuição no estado estacionário foi 0,58 L/kg e cerca de 77% da dose administrada de dexametasona foi ligada às proteínas.

### Biotransformação/metabolismo (dexametasona)

Após administração oral, a dexametasona sofre uma hidroxilação-6 $\beta$  com 60% da dose recuperada como 6 $\beta$ -hidroxidexametasona e 5 a 10% recuperada como 6 $\beta$ -hidroxi-20-dihidrodexametasona.

### Eliminação (dexametasona)

Após administração em bólus intravenoso, foi recuperado 2,6% do fármaco parental inalterado na urina. A semivida média observada em homens e mulheres foi 4,2 horas e 5,6 horas, respectivamente.

A diferença observada não foi atribuída a alterações na depuração sistémica mas a diferenças no volume de distribuição e peso corporal. A depuração sistémica observada em humanos foi 0,125 L/hr/kg.

Linearidade/não-linearidade (dexametasona)

Após administração oral, a exposição da dexametasona (C<sub>max</sub> e AUC) foi menor que a proporcionalidade de dose ao longo das doses administradas (0,5 mg a 1,5 mg p.o.).

## TETRIZOLINA

Absorção (tetrizolina)

O comportamento da absorção da tetrizolina nos tecidos oculares após administração ocular tópica de tetrizolina 0,05% não está disponível. Não estão disponíveis dados de absorção da tetrizolina para aplicação tópica ótica. Após administração ocular tópica de tetrizolina 0,05% em humanos, a tetrizolina revelou ser absorvida sistemicamente com uma absorção gastrointestinal rápida e as concentrações séricas foram inferiores a 0,4 ng/mL (intervalo: 0,068 ng/mL a 0,380 ng/mL).

Distribuição (tetrizolina)

Não está disponível informação sobre o volume de distribuição, ligação às proteínas plasmáticas ou distribuição nos tecidos em animais e humanos.

Biotransformação/metabolismo (tetrizolina)

A biotransformação da tetrizolina em animais e humanos não foi determinada.

Eliminação (tetrizolina)

Após aplicação tópica ocular de tetrizolina 0,05% em humanos, a semivida de eliminação sistêmica da tetrizolina foi aproximadamente 6 horas.

Linearidade/não-linearidade (tetrizolina)

A linearidade da concentração sérica da tetrizolina com as várias doses administradas não foi estabelecida.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não estão disponíveis dados pré-clínicos relevantes para a associação de gentamicina, dexametasona e tetrizolina.

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para os humanos da exposição ocular tópica à gentamicina, dexametasona ou tetrizolina, com base em estudos de toxicidade de dose repetida ou genotoxicidade.

Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães, após aplicação de gentamicina intramuscular e subcutânea, foram observados efeitos de nefrotoxicidade.

Num estudo especial de ototoxicidade, o tratamento com gentamicina intramuscular (50 mg/kg/d) resultou em perda das células ciliadas e reduziu a espessura do epitélio sensorial em macacos.

Estudos de segurança de dose repetida tópica ocular com dexametasona colírio (0,1 e 0,27 mg/kg/d) em coelhos jovens revelaram efeitos sistêmicos dos corticosteroides como redução da taxa de crescimento longitudinal. Estes níveis de dose são cerca de 6-16 vezes superiores à dose ocular humana máxima recomendada com base no peso corporal e 2-5 vezes superiores à dose ocular humana máxima recomendada com base na área de superfície corporal. Desta forma, são considerados pouco prováveis os efeitos sistêmicos quando o colírio de dexametasona é usado como recomendado.

#### Toxicidade reprodutiva

##### Fertilidade

Um estudo de toxicidade reprodutiva em ratos com gentamicina não mostrou efeitos adversos nos parâmetros reprodutivos (fertilidade) em doses até 20 mg/kg/d após administração intramuscular. Não foram efetuados estudos padrão de fertilidade com a dexametasona. Num estudo não-padrão, a dexametasona aumentou a fertilidade num modelo de rato imaturo, preparado com gonadotropina.

##### Desenvolvimento embriofetal

Num estudo no rato, a injeção intramuscular de gentamicina 75 mg/kg desde o dia 10 da gestação até ao parto conduziu a recém-nascidos com redução do peso à nascença, do peso renal e número de nefrônios.

Em cobaias, doses intramusculares de 4 mg/kg/d de gentamicina, administradas nos dias 48 a 54 de gestação não induziram quaisquer efeitos teratogénicos.

Em coelhos, após administrações intramusculares de gentamicina nas doses de 0,8 e 4 mg/kg/dia nos dias de gestação 6 a 16, não foram reportados efeitos teratogénicos.

Verificou-se que a administração tópica e sistémica de dexametasona é teratogénica em modelos animais. Estudos de desenvolvimento embriofetal em ratinhos, ratos e coelhos demonstraram uma série de malformações, incluindo fenda palatina, rins hipoplásicos, anomalias intestinais e mortalidade fetal.

Para a tetrizolina, não existem dados animais disponíveis para avaliar o risco de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento.

##### Estudos em animais juvenis

Não estão disponíveis estudos de toxicidade juvenil com gentamicina, dexametasona e tetrizolina. Foram reportados dois estudos não-padrão. Em gatos neonatos, a administração intramuscular de gentamicina (20 mg/kg/d) resultou em danos anatómicos nas células ciliadas externas da cóclea. Num outro estudo com ratos recém-nascidos, a administração subcutânea de gentamicina (45 mg/kg/d) demonstrou ototoxicidade.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Fosfato dissódico dodeca-hidratado  
Cloreto de sódio  
Cloreto de benzalcónio  
Povidona K30  
Água para injeção.

### 6.2 Incompatibilidades

Não foram descritas incompatibilidades relacionadas com a administração local de Colircusí Gentadexa.

### 6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após a primeira abertura: 28 dias.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C.  
Condições de conservação do medicamento após primeira abertura ver secção 6.3.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco e extremidade conta-gotas de polietileno de baixa densidade. Tampa de rosca de polietileno de alta densidade.  
Conteúdo do frasco: 10 ml de solução para uso oftálmico e auricular.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Por se tratar de um medicamento estéril recomenda-se seguir as instruções seguintes:

Cada embalagem não deve ser utilizada por mais de um doente;  
A aplicação do medicamento deverá ser realizada com a máxima higiene: lavagem das mãos e evitar, na medida do possível, qualquer contacto da extremidade do conta-gotas do frasco com alguma superfície (incluindo o olho e o ouvido);  
Após cada aplicação fechar bem o frasco;  
Finalizado o tratamento deverá rejeitar o produto não utilizado.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

APROVADO EM

INFARMED

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

DAVI II – Farmacêutica, SA  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69-B, Queluz de Baixo,  
2730-055 Barcarena  
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 8446401- 10 ml de gotas auriculares ou colírio, solução, 1 mg/ml + 3 mg/ml + 0,5 mg/ml, frasco conta-gotas de LDPE.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 09 de agosto de 1990  
Data da última renovação: 04 de abril de 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

2 de janeiro de 2025