

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO****1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

MEDIFLOX **2 mg/ml + 10 mg/ml** gocce auricolari, sospensione.

**2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1 ml di gocce auricolari, sospensione contiene 2 mg di ciprofloxacina (equivalenti a 2,329 mg di ciprofloxacina cloridrato) e 10 mg di idrocortisone.

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

**3 FORMA FARMACEUTICA**

Gocce auricolari, sospensione.

La sospensione è opaca di colore dal bianco al biancastro.

**4 INFORMAZIONI CLINICHE****4.1 Indicazioni terapeutiche**

MEDIFLOX è indicato negli adulti e nei bambini dai due anni di età per il trattamento topico dell'otite esterna acuta di origine batterica, in assenza di perforazione della membrana timpanica, causata da ceppi batterici sensibili alla ciprofloxacina (vedere paragrafo 5.1).

Si deve prestare particolare attenzione alle linee guida ufficiali relative all'utilizzo degli antibiotici.

**4.2 Posologia e modo di somministrazione**Posologia

Adulti e bambini a partire dai 2 anni di età: instillare 3 gocce di sospensione nell'orecchio affetto, due volte al giorno. Durata del trattamento: 7 giorni

Popolazione pediatrica

Bambini al di sotto dei 2 anni di età: in questa popolazione i dati disponibili sono limitati (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Solo per uso auricolare.

Intiepidire il flacone immediatamente prima dell'uso tenendolo nel palmo della mano per alcuni minuti. Questo eviterà sensazioni spiacevoli dovute al contatto dell'orecchio con la sospensione fredda. Agitare bene prima dell'uso.

Tenendo il capo inclinato instillare le gocce nell'orecchio affetto. Mantenere il capo inclinato lateralmente per almeno 5 minuti, per consentire alle gocce di penetrare nel condotto uditivo esterno. Ripetere, se necessario, nell'altro orecchio.

Agitare prima dell'uso. Immediatamente prima dell'uso, rimuovere il tappo dal flacone e sostituirlo con l'apposito dosatore contagocce. La sospensione auricolare a base di ciprofloxacina e idrocortisone è pronta per l'uso non appena il dosatore contagocce è stato inserito. Al termine del periodo di

trattamento, eliminare il quantitativo di farmaco avanzato che non deve essere conservato per essere riutilizzato.

#### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ad altri chinoloni o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Perforazione del timpano accertata o presunta
- Otite media acuta o cronica
- Infezioni virali o micose del condotto uditivo esterno, incluse la varicella e l'infezione da herpes simplex.

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

Solo per uso auricolare. Non iniettare. Non ingerire. Questo medicinale deve essere utilizzato solo per instillazione otologica.

Assicurarsi sempre che il timpano non sia perforato prima di prescrivere il medicinale.

In pazienti trattati con chinoloni per via sistemica, sono state riportate reazioni di ipersensibilità (anafilattiche) gravi ed occasionalmente fatali, in alcuni casi a seguito della somministrazione della prima dose.

Interrompere immediatamente il trattamento in caso di comparsa di segni di eruzione cutanea o di qualsiasi altro segno di ipersensibilità locale o sistemica.

Durante la somministrazione evitare il contatto fra il contagocce e l'orecchio o le dita per limitare il rischio di contaminazione.

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del prodotto sono state dimostrate in pazienti pediatrici di 2 anni e oltre in studi clinici controllati. Sebbene i dati relativi all'uso in pazienti di età inferiore a 2 anni siano limitati, non ci sono motivazioni legate alla sicurezza o differenze nell'andamento della patologia in questa popolazione che potrebbero precludere l'uso di questo prodotto in pazienti di un anno e oltre. Sulla base di questi dati limitati di sicurezza, il medico prescrittore deve soppesare clinicamente i benefici attesi in seguito all'uso a fronte dei rischi noti ed eventualmente non noti quando lo prescrive in pazienti di età inferiore ai 2 anni.

Si raccomanda di non somministrare questo prodotto contemporaneamente ad altri medicinali topici.

Come con altre preparazioni antibiotiche, l'uso prolungato di questo prodotto può comportare una crescita eccessiva di organismi non sensibili, compresi ceppi batterici, lieviti e funghi. In caso di superinfezione, deve essere instaurata una terapia appropriata.

Se dopo una settimana di terapia alcuni segni e sintomi persistono, si raccomanda di effettuare una ulteriore valutazione della patologia e del trattamento.

##### 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.

Il tappo contagocce contiene gomma naturale (latex) che può causare gravi reazioni allergiche (vedere paragrafo 6.5).

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione con MEDIFLOX. Data la bassa concentrazione plasmatica attesa in seguito alla somministrazione nell'orecchio, è improbabile che si verifichino interazioni sistemiche con altri farmaci.

Si raccomanda di non somministrare questo prodotto in concomitanza con altri medicinali per uso topico.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di MEDIFLOX in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali con ciprofloxacina non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva. Gli studi sugli animali con idrocortisone hanno mostrato tossicità riproduttiva. Poiché non si prevede assorbimento sistemico in seguito a somministrazione auricolare, l'uso di MEDIFLOX durante la gravidanza può essere preso in considerazione, se necessario.

##### Allattamento

La ciprofloxacina/i metaboliti sono escreti nel latte umano in seguito a somministrazione per via sistemica. Non è noto se la ciprofloxacina, l'idrocortisone o i rispettivi metaboliti siano escreti nel latte umano in seguito a somministrazione auricolare. Poiché non si prevede assorbimento sistemico in seguito a somministrazione auricolare, l'uso di MEDIFLOX durante l'allattamento può essere preso in considerazione, se necessario.

##### Fertilità

Sono stati effettuati studi di riproduzione con ciprofloxacina in ratti e topi a dosi fino a sei volte la dose orale umana standard ed i risultati non hanno mostrato compromissione della fertilità o danni al feto. Non sono stati effettuati studi per valutare gli effetti dell'idrocortisone topico sulla fertilità.

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

Questo medicinale non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Non ci sono effetti noti di MEDIFLOX sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari e non ci si aspetta che possano verificarsi durante un trattamento con preparazioni otologiche.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza.

Negli studi clinici, la reazione avversa al farmaco riportata più frequentemente è stata il prurito auricolare, verificatosi in meno del 2% dei pazienti.

##### Elenco tabellare delle reazioni avverse.

Le seguenti reazioni avverse sotto elencate sono state riportate nel corso degli studi clinici o dell'esperienza post-marketing. Sono state suddivise secondo la classificazione per sistemi e organi e classificate sulla base della seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), 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, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
Infezioni ed infestazioni	<i>Non comune:</i> micosi della cute
Patologie del sistema nervoso	<i>Non comune:</i> capogiro, cefalea, ipoestesia, parestesia
Patologie dell'occhio	<i>Non nota:</i> Visione, offuscata (vedere anche il

	paragrafo 4.4)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	<i>Comune:</i> prurito auricolare <i>Non comune:</i> dolore auricolare, congestione auricolare, fastidio auricolare, eritema del canale uditivo <i>Non nota:</i> ipoacusia, tinnito
Patologie gastrointestinali	<i>Non comune:</i> nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Non comune:</i> esfoliazione cutanea, orticaria, eruzione cutanea, prurito
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Non comune:</i> residuo di farmaco
Disturbi del sistema immunitario	<i>Non nota:</i> ipersensibilità

#### Descrizione delle reazioni avverse evidenziate

In seguito ad uso auricolare esterno, i componenti sono raramente sensibilizzanti. Tuttavia, come con ogni prodotto applicato sulla pelle, può sempre verificarsi una reazione allergica ad uno qualsiasi dei componenti del medicinale. E' stato riportato che in seguito ad applicazione locale di fluorochinoloni si sono verificati molto raramente: rash (generalizzato), epidermolisi tossica, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson ed orticaria.

#### **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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Non ci si attende effetti tossici significativi nè in seguito a sovradosaggio acuto auricolare, nè in caso di ingestione accidentale di MEDIFLOX.

## **5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Classificazione ATC:

Categoria farmacoterapeutica: associazione di corticosteroide ed antibatterico;

Codice ATC: S02CA03: idrocortisone e antibatterico.

#### Meccanismo d'azione:

##### *Ciprofloxacina*

Essendo un agente antibatterico fluorochinolonico, l'azione battericida della ciprofloxacina deriva dall'inibizione sia della topoisomerasi di tipo II (DNA girasi) sia della topoisomerasi IV, necessarie per la replicazione, la trascrizione, la riparazione e la ricombinazione del DNA batterico.

##### *Idrocortisone*

L'idrocortisone è un ormone corticosteroidico che si ritiene agisca regolando la velocità della sintesi proteica; controlla l'infiammazione, l'edema, il prurito ed altre reazioni cutanee. I corticosteroidi inibiscono la risposta infiammatoria ad una serie di agenti e possono ritardare la guarigione. Poichè i corticosteroidi possono inibire il meccanismo di difesa del corpo nei confronti delle infezioni, qualora tale inibizione sia considerata clinicamente significativa, in casi particolari si può usare in concomitanza un farmaco antimicrobico.

L'efficacia relativa dei corticosteroidi dipende dalla struttura molecolare, dalla concentrazione e dal rilascio dal veicolo.

Meccanismo di resistenza:

La resistenza *in-vitro* alla ciprofloxacina può essere acquisita attraverso un processo graduale di mutazioni sito specifiche sia nella DNA girasi che nella topoisomerasi IV. Il grado di resistenza crociata tra la ciprofloxacina e altri fluorochinoloni che ne deriva è variabile. Mutazioni singole possono non portare ad una resistenza clinica, ma mutazioni multiple generalmente portano ad una resistenza clinica a molti o a tutti i principi attivi all'interno della classe.

I meccanismi di resistenza che consistono nell'impermeabilità e/o pompa di estrusione del principio attivo possono avere un effetto variabile sulla sensibilità ai fluorochinoloni, che dipende dalle proprietà fisico-chimiche dei diversi principi attivi all'interno della classe e dall'affinità dei sistemi di trasporto per ogni principio attivo. Tutti i meccanismi di resistenza *in-vitro* sono comunemente osservati in isolati clinici. I meccanismi di resistenza che inattivano altri antibiotici come ad esempio le barriere alla permeazione (comune nello *Pseudomonas aeruginosa*) e i meccanismi di estrusione possono influire sulla sensibilità alla ciprofloxacina.

E' stata segnalata resistenza mediata da plasmide codificata da geni qnr.

Spettro di attività antibatterica:

Per la maggior parte degli agenti topici esistono dati farmacologici limitati e nessun dato relativo al risultato del trattamento. Per questa ragione EUCAST propone che si usino i cut-off epidemiologici (ECOFFs) per indicare la suscettibilità agli agenti topici.

Cut-off epidemiologici (ECOFF  $\leq$  mg/l) secondo EUCAST :

- *Staphylococcus* spp. 1 mg/l
- *Pseudomonas aeruginosa* 0,5 mg/l

<b>Specie comunemente suscettibili</b>
<i>Microrganismi aerobi Gram negativi</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema</b>
<i>Microrganismi aerobi Gram positivi</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>

La prevalenza della resistenza acquisita per determinate specie può variare a seconda della regione geografica e con il passare del tempo ed è auspicabile ottenere informazioni locali sulla resistenza soprattutto per il trattamento delle infezioni gravi. Se necessario, è richiesto il parere degli esperti se la prevalenza locale della resistenza è tale da rendere dubbia l'utilità dell'antibatterico perlomeno in alcuni tipi di infezione.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Sulla base dei dati disponibili per la somministrazione orale, se l'assorbimento delle dosi somministrate localmente fosse completo, si dovrebbero attendere concentrazioni di picco di ciprofloxacina allo stato stazionario di circa 3µg/l. Poiché il limite di rilevamento analitico è 5µg/l, non sono stati condotti studi clinici di farmacocinetica con la sospensione otologica di ciprofloxacina-idrocortisone allo 0,2% nell'otite esterna.

In sette bambini con otite media purulenta cronica, trattati localmente con ciprofloxacina allo 0,3% non si sono rilevate concentrazioni plasmatiche di ciprofloxacina in circolo nei campioni di sangue.

Alle normali condizioni d'impiego non si prevede un significativo passaggio sistemico della ciprofloxacina o del corticosteroide.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi condotti nella cavia per periodi di 30 giorni non hanno evidenziato ototossicità funzionale o morfologica. Gli studi cutanei di sicurezza della durata di 14 giorni eseguiti nel coniglio hanno rivelato lievi reazioni cutanee (eritema) senza correlato istologico di tipo infiammatorio; la sospensione può essere considerata lievemente irritante per la cute.

## 6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Polisorbato 20, sodio acetato, acido acetico glaciale, alcool benzilico, lecitina (di soia), sodio cloruro, alcool polivinilico, acqua depurata.

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo apertura del flacone ed inserimento del contagocce: 14 giorni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non refrigerare o congelare.

Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.

Tenere il contenitore ben chiuso, per proteggere il medicinale dall'umidità.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone da 10 ml (vetro tipo I), con tappo a vite di polipropilene. Confezionato separatamente, è incluso un contagocce costituito da pipetta di polietilene, tappo di polipropilene e bulbo di gomma latex, confezione singola.

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

Nessuna istruzione in particolare.

## 7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Farma S.p.A.

Largo Umberto Boccioni 1

21040 Origgio (VA)

Italia

**Concessionario di vendita:**

Bruno Farmaceutici S.p.a. – Via delle Ande, 15 – 00144 Roma

## 8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 035271016 “2 mg/ml + 10 mg/ml gocce auricolari, sospensione” 1 flacone da 10 ml con contagocce a pipetta di PE confezionato separatamente.

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

13 Luglio 2009

#### **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco