

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cetraflux 3 mg/ml collirio, soluzione in contenitore monodose.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 3 mg di ciprofloxacina (come cloridrato).

Ciascuna fiala monodose fornisce 0,25 ml di soluzione contenente 0,75 mg di ciprofloxacina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione in contenitore monodose.

Soluzione acquosa sterile, trasparente, incolore o tendente al giallo, senza conservanti.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cetraflux 3 mg/ml collirio, soluzione è indicato per il trattamento locale delle seguenti infezioni oculari causate da ceppi batterici sensibili alla ciprofloxacina, negli adulti, nei neonati a termine (di età compresa tra 0 e 27 giorni), negli infanti e nei bambini piccoli (di età compresa tra 28 giorni e 23 mesi), nei bambini (di età compresa tra 2 e 11 anni) e negli adolescenti (di età compresa tra 12 e 16 anni). Vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

- Congiuntivite batterica purulenta
- Ulcere corneali
- Ascessi corneali
- Cheratite (vedere paragrafo 4.4).

Prestare particolare attenzione alla linea guida ufficiale sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Ascessi corneali

Cetraflux 3 mg/ml collirio soluzione deve essere somministrato nei seguenti intervalli, anche durante la notte:

Il primo giorno, instillare nell'occhio interessato 2 gocce ogni 15 minuti per le prime sei ore, quindi 2 gocce ogni 30 minuti per il resto della giornata.

Il secondo giorno, instillare 2 gocce ogni ora nell'occhio interessato.

Dal terzo al quattordicesimo giorno, instillare 2 gocce ogni 4 ore nell'occhio interessato.

Se il paziente necessita di un trattamento di durata superiore a 14 giorni, il regime di dosaggio è a discrezione del medico curante.

Congiuntivite batterica purulenta, cheratite, ulcere corneali

Per i primi due giorni, instillare 1 o 2 gocce ogni 2 ore nell'occhio interessato durante le ore di veglia.

Successivamente, anche a infezione risolta, instillare 1 o 2 gocce ogni 4 ore.

Il regime di somministrazione può essere adattato in funzione della valutazione medica.

Popolazione pediatrica (neonati a termine (di età compresa tra 0 e 27 giorni), infanti e bambini piccoli (di età compresa tra 28 giorni e 23 mesi), bambini (di età compresa tra 2 e 11 anni) e adolescenti (di età compresa tra 12 e 16 anni):

Il dosaggio nei bambini è uguale a quello degli adulti.

(vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione renale o epatica

Non sono stati condotti studi con questo medicinale in pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica.

Modo di somministrazione

Uso oftalmico.

Da utilizzare mediante instillazioni.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo ciprofloxacina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità ad altri chinoloni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Solo per uso oftalmico.

Il collirio non deve essere usato per iniezioni perioculari e intraoculari.

Cheratite

Cetraflux 3 mg/ml collirio, soluzione deve essere usato solo in pazienti affetti da cheratite in presenza di uno dei seguenti fattori di rischio per lo sviluppo di infezioni batteriche: uso di lenti a contatto, malattia della superficie oculare, trauma oculare e chirurgia oculare.

Resistenza batterica e superinfezioni

La scelta di ciprofloxacina collirio per il trattamento di un singolo paziente deve tenere conto dell'appropriatezza di utilizzare un agente antibatterico fluorochinolone sulla base di fattori quali il tipo di infezione, considerando che questo antibiotico oftalmico ad uso topico deve essere utilizzato principalmente per infezioni oculari batteriche gravi, e del rischio di selezionare batteri resistenti alla ciprofloxacina.

Durante l'utilizzo di Cetraflux 3 mg/ml collirio, soluzione occorre considerare il rischio di passaggio rinofaringeo, che può contribuire alla comparsa e alla diffusione della resistenza batterica.

Come per tutti i preparati antibatterici, l'uso prolungato può portare alla crescita eccessiva di funghi o ceppi batterici non sensibili. In caso di superinfezione, deve essere avviata un'adeguata terapia.

Ipersensibilità

Reazioni d'ipersensibilità (anafilattiche) gravi e talvolta fatali, alcune in seguito alla prima dose, sono state osservate in pazienti sottoposti a terapia sistemica a base di chinoloni. Alcune reazioni sono state accompagnate da collasso cardiovascolare, perdita di coscienza, formicolio, edema faringeo o facciale, dispnea, orticaria e prurito. Solo alcuni pazienti hanno presentato reazioni d'ipersensibilità all'anamnesi (vedere paragrafo 4.8).

L'uso di ciprofloxacina deve essere interrotto alla prima comparsa di eruzione cutanea o di qualsiasi altro segno d'ipersensibilità.

Popolazione pediatrica

L'esperienza clinica in bambini di età inferiore a un anno, in particolare nei neonati, è molto limitata.

L'uso di Cetraflux 3 mg/ml collirio, soluzione nei neonati affetti da oftalmia neonatorum di origine gonococcica o da clamidia non è raccomandato non essendo stato valutato in tali pazienti. I neonati affetti da oftalmia neonatorum devono essere sottoposti a un trattamento appropriato per tale patologia.

Lenti a contatto

Non indossare lenti a contatto durante la terapia. Rimuovere le lenti a contatto prima dell'uso e attendere almeno 15 minuti prima di indossare nuovamente le lenti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione specifici con la ciprofloxacina oftalmica.

Data la bassa concentrazione sistemica della ciprofloxacina successivamente alla somministrazione oculare topica, le interazioni tra farmaci sono improbabili.

In caso di terapia concomitante con altri medicinali oculari topici, lasciare trascorrere un intervallo di 15 minuti tra le successive applicazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati adeguati sull'uso di ciprofloxacina collirio nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). L'esposizione sistemica alla ciprofloxacina in seguito ad uso topico è presumibilmente bassa. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di questo medicinale durante la gravidanza, salvo i casi in cui il beneficio terapeutico previsto superi il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Sono state trovate tracce di ciprofloxacina orale in latte materno umano. Non è noto se la ciprofloxacina sia escreta nel latte materno umano in seguito a somministrazione oculare topica. È pertanto necessario prestare la massima cautela nella somministrazione di ciprofloxacina collirio a donne in allattamento.

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

Un temporaneo offuscamento della vista o altri disturbi visivi possono compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. In caso di offuscamento transitorio della vista

al momento dell'instillazione, attendere che la visione torni alla normalità prima di mettersi alla guida di un veicolo o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le reazioni avverse di seguito riportate sono classificate secondo la seguente convenzione:

Molto comuni ($\geq 1/10$)

Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto rare ($\geq 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni sono presentate in ordine decrescente di gravità. I dati sulle reazioni avverse sono stati ottenuti da studi clinici e segnalazioni spontanee post-marketing.

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito MedDRA
Infezioni ed infestazioni	<i>Rara:</i> orzaiolo, rinite
Disturbi del sistema immunitario	<i>Rara:</i> ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	<i>Comune:</i> disgeusia <i>Non comune:</i> cefalea <i>Rara:</i> capogiri
Patologie dell'occhio	<i>Comune:</i> depositi corneali, fastidio oculare, iperemia oculare <i>Non comune:</i> cheratopatia, infiltrati corneali, macchie corneali, fotofobia, ridotta acutezza visiva, edema palpebrale, visione offuscata, dolore oculare, secchezza oculare, gonfiore oculare, prurito oculare, sensazione di corpo estraneo negli occhi, aumento della lacrimazione, secrezione oculare, formazione di croste sul margine palpebrale, desquamazione palpebrale, edema congiuntivale, eritema palpebrale <i>Rara:</i> tossicità oculare, cheratite puntata, cheratite, congiuntivite, disturbo corneale, difetti dell'epitelio corneale, diplopia, ipoestesia dell'occhio, astenopia, irritazione oculare, infiammazione oculare, iperemia congiuntivale
Patologie dell'orecchio e del labirinto	<i>Rara:</i> dolore all'orecchio
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<i>Rara:</i> ipersecrezione dei seni paranasali
Patologie gastrointestinali	<i>Non comune:</i> nausea <i>Rara:</i> diarrea, dolore addominale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Rara:</i> dermatite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Rara:</i> intolleranza al farmaco
Esami diagnostici	<i>Rara:</i> test di laboratorio anomalo

Con fluorochinoloni applicati localmente, molto raramente si assiste alla comparsa di eruzioni cutanee (generalizzate), epidermolisi tossica, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e orticaria.

In pazienti con ulcera corneale e frequente somministrazione di questo prodotto sono stati osservati precipitati (residui di farmaci) oculari topici di colore bianco che si sono risolti in seguito a un'applicazione continuata di ciprofloxacina collirio. Il precipitato non preclude l'uso continuato di questo prodotto e non ha effetti avversi sul corso clinico del processo di guarigione.

In casi isolati sono stati osservati visione offuscata, ridotta acutezza visiva e residui di farmaco con ciprofloxacina oftalmica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ciprofloxacina 3 mg/ml collirio sono state determinate in 230 bambini di età compresa tra 0 e 12 anni. Non sono state segnalate reazioni avverse gravi in questo gruppo di pazienti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio oculare, Cetraflux 3 mg/ml collirio, soluzione può essere risciacquato dagli occhi con acqua di rubinetto tiepida.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: oftalmologici, altri antinfettivi, ciprofloxacina, codice ATC: S01A X13

Meccanismo d'azione

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

Meccanismo di resistenza

In vitro, la resistenza alla ciprofloxacina è acquisita attraverso un processo per stadi successivi, per mutazioni a livello del sito bersaglio in entrambe le topoisomerasi di tipo II (DNA girasi) e di tipo IV. Il grado di resistenza crociata tra ciprofloxacina e altri fluorochinoloni che ne risultano è variabile. Mentre singole mutazioni possono non comportare resistenza clinica, generalmente mutazioni multiple danno luogo a resistenza clinica a gran parte o a tutti i principi attivi appartenenti alla classe.

Meccanismi di resistenza quali le barriere alla penetrazione e/o meccanismi di efflusso del principio attivo possono avere un effetto variabile sulla sensibilità ai fluorochinoloni, in funzione delle proprietà fisico-chimiche dei diversi principi attivi della classe e dell'affinità dei sistemi di trasporto per ciascuno di essi. Tutti i meccanismi di resistenza in vitro sono comunemente osservati negli isolati clinici. I meccanismi di resistenza che inattivano altri antibiotici, quali le barriere alla penetrazione (comuni nello *Pseudomonas aeruginosa*) ed i meccanismi di efflusso, possono influenzare la sensibilità alla ciprofloxacina.

È stata osservata resistenza mediata da plasmidi codificata da geni qnr.

Valori soglia

Per la maggior parte degli agenti topici esistono dati farmacologici limitati e non sono disponibili dati di correlazione tra trattamento ed esito. Per tale motivo, EUCAST propone di utilizzare valori di cut-off epidemiologico (ECOFF) per indicare la sensibilità agli agenti topici.

Valori di cut-off epidemiologico (ECOFF \leq mg/l) secondo EUCAST:

<i>Corynebacterium</i>	ND
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 mg/l
<i>Citrobacter freundii</i>	ND
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,064 mg/l
<i>Escherichia coli</i>	0,064 mg/l
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,125 mg/ml
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,125 mg/l
<i>Morganella morganii</i>	0,125 mg/ml
<i>Proteus mirabilis</i>	0,064 mg/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,5 mg/l
<i>Serratia marcescens</i>	ND

La prevalenza della resistenza può variare per le specie selezionate sia dal punto di vista geografico sia da quello temporale, è pertanto auspicabile assumere informazioni locali relative alla resistenza, particolarmente quando vengono trattate infezioni gravi. Se necessario, quando la prevalenza della resistenza a livello locale è tale da mettere in dubbio l'utilità del farmaco in alcuni tipi di infezione, è necessario consultare un esperto.

Specie comunemente sensibili

Batteri Gram-positivi aerobi:

Corynebacterium spp.

Staphylococcus aureus (sensibile alla meticillina-MSSA)

Staphylococcus spp. coagulasi negativo (sensibile alla meticillina)

Staphylococcus epidermidis (sensibile alla meticillina- MSSE)

Streptococcus pneumoniae

Batteri Gram-negativi aerobi:

Citrobacter freundii

Haemophilus influenzae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Moraxella catarrhalis

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Specie per le quali l'acquisizione di resistenza potrebbe costituire un problema

Batteri Gram-positivi aerobi:

Staphylococcus aureus (resistente alla meticillina-MRSA)

Staphylococcus epidermidis (resistente alla meticillina- MRSE)

Staphylococcus spp. coagulasi negativo (resistente alla meticillina)

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'assorbimento sistemico in seguito a somministrazione oftalmica di ciprofloxacina è basso. Le concentrazioni plasmatiche dei volontari dopo sette giorni di somministrazione topica variavano da non quantificabile (<1,25 ng/ml) a 4,7 ng/ml. In seguito a somministrazione oftalmica, la concentrazione plasmatica è stata 450 volte inferiore alle concentrazioni osservate in seguito alla somministrazione orale di un campione da 250 mg.

La penetrazione della cornea è di circa 5 µg/g dopo 1 goccia/ora per 10 ore, aumentando nettamente con la moltiplicazione delle dosi (173 µg/g dopo 1 goccia ogni 15 minuti per 4 ore) e in seguito all'abrasione della cornea (900 µg/g).

I dati farmacocinetici delle lacrime forniscono un valore di 16 µg/ml 4 ore dopo una goccia del farmaco in volontari sani. Le concentrazioni plasmatiche medie massime non sono superiori (2,6 ng/ml) dopo una somministrazione intensiva in ascessi corneali rispetto alla fase successiva a una somministrazione con la stessa posologia richiesta per la congiuntivite (2,4 ng/ml).

I valori sono pari al rapporto 1/1000 delle concentrazioni plasmatiche successive all'assunzione orale di una compressa di ciprofloxacina da 500 mg.

Non sono disponibili dati farmacocinetici relativi all'uso nei bambini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nella maggior parte delle specie studiate, la ciprofloxacina e altri chinoloni somministrati per via orale hanno causato artropatia in animali giovani. Il grado degli effetti sulla cartilagine sono dipesi dall'età, dalla specie e dal dosaggio. A un dosaggio di 30 mg /kg, l'effetto della ciprofloxacina sulle articolazioni è stato minimo.

Uno studio della durata di un mese per la valutazione della somministrazione oculare di ciprofloxacina 3 mg/ml in giovani cani ha evidenziato l'assenza di danno articolare. Inoltre, non si è osservato alcun segno indicante che la forma oftalmica preclinica possa avere effetti sulle articolazioni.

Dati non clinici basati su studi convenzionali di genotossicità, cancerogenicità e teratogenicità non hanno rivelato alcun rischio particolare.

Studi di tossicità con somministrazione ripetuta in ratti e scimmie, per un massimo di 13 e 26 settimane rispettivamente, hanno evidenziato alterazioni tipiche di alcuni tubuli renali causate dalla presenza di cristalli. Queste si osservano negli animali in condizioni di dosi massimizzate e pH specifico; negli esseri umani, il manifestarsi di un danno renale è improbabile in condizioni d'uso terapeutico. Non sono stati riportati casi di cataratta negli studi tossicologici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo

Disodio edetato

Acido acetico glaciale

Sodio acetato triidrato

Sodio idrossido

Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Incompatibile con soluzioni alcaline.

6.3 Periodo di validità

Due anni.

Periodo di validità dopo la prima apertura dell'involucro: 90 giorni

Periodo di validità dopo l'apertura del contenitore monodose: Il contenuto della fiala deve essere usato immediatamente dopo l'apertura della fiala monodose. L'eventuale contenuto inutilizzato deve essere gettato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La soluzione allo 0,3% è contenuta in una fiala di polietilene a bassa densità (LDPE). Ogni singola fiala fornisce 0,25 ml goccia a goccia. Le fiale sono contenute in un involucro protettivo in foglio di alluminio.

Ogni confezione contiene 10, 15 o 20 fiale.

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

Laboratorios SALVAT, S.A.

Gall, 30-36 – 08950 Esplugues de Llobregat

Barcellona (Spagna)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042055018 – “3 mg/ml collirio, soluzione in contenitore monodose” 10 fiale monodose in LDPE da 0,25 ml

042055020 – “3 mg/ml collirio, soluzione in contenitore monodose” 15 fiale monodose in LDPE da 0,25 ml

042055032 – “3 mg/ml collirio, soluzione in contenitore monodose” 20 fiale monodose in LDPE da 0,25 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO