

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cexidal 3 mg/ml + 0,25 mg/ml gocce auricolari, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 3,49 mg di Ciprofloxacina idrocloruro monoidrato (pari a 3 mg di Ciprofloxacina) e 0,25 mg di Fluocinolone acetoneide.

Eccipienti con effetti noti: para-idrossibenzoati.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce auricolari, soluzione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento locale di otite esterna acuta diffusa di origine batterica, in assenza di perforazioni della membrana timpanica.

Tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Applicare 4-6 gocce nel canale auricolare ogni 8 ore. La durata del trattamento dovrà essere di 7-8 giorni.

Popolazione pediatrica

CEXIDAL non deve essere usato nei bambini di età inferiore ai 7 anni.

Modo di somministrazione

Al momento della somministrazione, piegare la testa lateralmente e mantenerla in questa posizione per circa 30 secondi per aiutare il deflusso delle gocce nel canale esterno auricolare. Se il canale auricolare è particolarmente stretto, si può agevolare il deflusso verso il timpano premendo dapprima con un dito il fondo del canale e successivamente tirando il padiglione auricolare verso l'alto così da far uscire l'aria dal canale che verrà sostituita dal liquido.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Per un uso corretto del prodotto, il flacone va riscaldato un pochino tra le mani prima dell'uso. Ciò riduce la sensazione di freddo causata dalla applicazione del farmaco nell'orecchio.

4.3 Controindicazioni

CEXIDAL non deve essere utilizzato nei seguenti casi:

Ipersensibilità ai principi attivi ciprofloxacina e fluocinolone acetone o altri chinolonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezioni virali del canale auricolare esterno, incluso varicella ed herpes simplex. A pazienti inferiori a sette anni di età.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Questo medicinale è solo per uso otologico, non è idoneo all'uso oftalmico, all'inalazione o all'iniezione o all'ingestione.

Se l'otorrea persiste dopo un ciclo di terapia completo, o se si verificano due o più episodi di otorrea nell'arco di sei mesi, si raccomanda il ricorso a ulteriori valutazioni per escludere una condizione pre-esistente quale colesteatoma, corpo estraneo o tumore.

Come per tutti i farmaci ad azione antibatterica, l'uso prolungato di ciprofloxacina può dare origine alla crescita di microrganismi non sensibili, inclusi i funghi. Qualora si verifichi una sovrinfezione, si deve interrompere l'uso del prodotto e deve essere avviata una terapia appropriata.

Se dopo una settimana di terapia persistono alcuni segni e sintomi, si raccomanda il ricorso a ulteriori valutazioni per determinare nuovamente la patologia e il trattamento.

Con la terapia sistemica con fluorochinoloni inclusa la ciprofloxacina possono verificarsi infiammazione e rottura del tendine, soprattutto nei pazienti anziani e nei pazienti in trattamento concomitante con corticosteroidi. Di conseguenza, il trattamento con Cexidal deve essere interrotto al primo segno di infiammazione del tendine.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Cexidal non sono state stabilite nei bambini di età inferiore a 7 anni.

Il trattamento deve essere sospeso in caso compaiano sintomi di orticaria o qualunque altro segno di ipersensibilità locale o sistemica.

La sicurezza e l'efficacia di CEXIDAL gocce auricolari, soluzione non sono state studiate in presenza di membrana timpanica perforata. Pertanto, CEXIDAL gocce auricolari, soluzione deve essere usato con cautela nei pazienti con nota o sospetta perforazione o dove c'è il rischio di perforazione della membrana timpanica.

Nell'applicare il medicinale, evitare il contatto tra il contagocce e l'orecchio o le dita al fine di prevenire possibili contaminazioni.

Il medicinale non deve essere preso in concomitanza con altri farmaci otologici.

Sono stati osservati fenomeni di fototossicità da moderata a grave, manifestarsi come iperattività cutanea all'esposizione solare, in pazienti esposti a luce solare diretta mentre erano in trattamento con alcuni farmaci appartenenti alla classe dei chinoloni.

E' da evitare un'eccessiva esposizione alla luce solare. In caso di fototossicità, sospendere la terapia.

Nell'uso auricolare è richiesto un monitoraggio medico scrupoloso al fine di poter determinare tempestivamente la necessità di eventuali misure terapeutiche alternative.

In pazienti sottoposti a terapia sistemica con chinoloni sono state riportate gravi reazioni di ipersensibilità (anafiltiche), talvolta fatali, a volte dopo la prima somministrazione.

Alcune reazioni erano accompagnate da collasso cardiocircolatorio, perdita di coscienza, formicolio, edema faringeo o facciale, dispnea, orticaria e prurito. Solo alcuni pazienti avevano precedenti clinici di ipersensibilità. Reazioni anafilattiche richiedono un trattamento di emergenza immediato con adrenalina e altre misure di rianimazione, tra cui ossigeno, liquidi per via endovenosa, antistaminici per via endovenosa, corticosteroidi, amine vasopressorie ed interventi per mantenere la pervietà delle vie respiratorie.

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 medicinale contiene para-idrossibenzoati che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La ciprofloxacina per uso auricolare non è stata oggetto di studi specifici di interazione tra farmaci. Tuttavia, è stato evidenziato che la somministrazione sistemica di alcuni chinoloni, interferisce con il metabolismo della caffeina, accresce gli effetti dell'anticoagulante orale warfarina e dei suoi derivati, ed è stata associata ad aumenti transitori della creatinina sierica nei pazienti trattati contemporaneamente con ciclosporina.

Inoltre, la ciprofloxacina inibisce l'enzima CYP1A2 e ciò può produrre un aumento della concentrazione nel siero di sostanze somministrate contemporaneamente e metabolizzate da tale enzima (per esempio caffeina, teofillina, clozapina, tacrina, ropinirolo, tizanidina).

E' quindi opportuno monitorare attentamente i pazienti che assumono queste sostanze in concomitanza di ciprofloxacina, per valutare eventuali segni clinici di sovradosaggio, e può essere necessaria la determinazione delle concentrazioni sieriche, in particolare teofillina.

Si ritiene che il trattamento concomitante con inibitori di CYP3A, compresi i medicinali contenenti cobicistat, possa aumentare il rischio di effetti indesiderati sistemici. L'associazione deve essere evitata a meno che il beneficio non superi il maggior rischio di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti indesiderati sistemici dovuti ai corticosteroidi.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono stati eseguiti studi clinici in pazienti gravide, perciò il medicinale deve essere utilizzato in gravidanza solo nei casi di assoluta necessità, e solamente se il beneficio atteso giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Essendo molto limitate le informazioni disponibili sull'escrezione nel latte materno di CEXIDAL somministrato nell'orecchio, il prodotto deve essere somministrato durante l'allattamento solo se si ritiene che i benefici sovrastino i possibili rischi.

Fertilità

Non sono disponibili dati per valutare l'effetto della somministrazione topica di Cexidal sulla fertilità.

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

Non ci sono evidenze cliniche disponibili che CEXIDAL alteri la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Comunque, in considerazione della via di somministrazione ed alle condizioni

d'uso, si ritiene improbabile che il medicinale possa avere un effetto sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Per la classificazione delle frequenze degli effetti indesiderati è stata usata la seguente convenzione: le reazioni avverse al farmaco sono di seguito elencate, in ordine di frequenza, usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Gli effetti indesiderati riportati nel corso dei lavori clinici con un'incidenza dello 0,3 per cento sono:

Infezioni ed infestazioni: Non comune: candidiasi

Patologie del sistema immunitario: Non nota: ipersensibilità

Patologie del sistema nervoso: non comune: parestesia (ronzio nelle orecchie), pianto, cefalea, capogiro

Patologie dell'orecchio e del labirinto: Comune: otalgia, prurito auricolare
Non comune: otorrea, congestione auricolare, tinnito, micosi dell'orecchio, ipoacusia, residuo di farmaco presente, gonfiore auricolare

Patologie vascolari: Non comune: vampate

Patologie gastrointestinali: Non comune: vomito, disgeusia

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: Non comune: esfoliazione della cute, dermatite, prurito localizzato.

Dall'esperienza post marketing con medicinali a base di fluorochinoloni, somministrati localmente, risulta che essi possano indurre molto raramente eruzione cutanea (generalizzata), epidermiolisi tossica, dermatite esfoliativa, sindrome di Steven-Johnson e orticaria.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: Comune: dolore al sito di somministrazione

Non comune: occlusione di dispositivo (ostruzione del catetere per timpanostomia), irritabilità, affaticamento, iperestesia al momento dell'applicazione.

Patologie dell'occhio: Non nota: visione offuscata (*vedere anche il paragrafo 4.4*)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Non vi sono dati sul sovradosaggio disponibili.

Tuttavia, l'ingestione orale di Cexidal risultante in sovradosaggio o la protratta terapia ototopica potrebbe comportare la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). Benché la riduzione della velocità di crescita in età pediatrica e/o la soppressione delle concentrazioni plasmatiche di cortisolo appaiano più pronunciate dopo sovradosaggio sostanziale o trattamento prolungato (ad es. vari mesi) con Cexidal, ci si attende che siano effetti transitori (da giorni a settimane) e facilmente reversibili senza postumi a lungo termine.

Il trattamento del sovradosaggio acuto consiste generalmente in una terapia sistemica e di supporto e può includere inizialmente vomito e lavaggio gastrico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Otologici, corticosteroidi ed antinfettivi in associazione codice ATC: S02CA05.

Il fluocinolone è un corticosteroide con proprietà antinfiammatorie ed analgesiche. La ciprofloxacina è un antibiotico sintetico appartenente al gruppo dei fluocinoloni. La sua potente attività battericida si esplica mediante l'inibizione del DNA-girasi batterico che impedisce la sintesi del DNA.

Le MIC che definiscono la sensibilità, la sensibilità intermedia o la resistenza dei microrganismi sono $S \leq 1 \text{ mg/l}$ e $R > 2 \text{ mg/l}$.

L'insorgere di resistenza batterica da parte di particolari microrganismi può variare con le zone geografiche ed il clima. Dovrebbero essere disponibili dati locali sulla resistenza batterica, particolarmente in presenza di focolai infettivi seri. Tali informazioni, peraltro, servono solo orientativamente per calcolare la probabilità di sensibilità dei micro-organismi all'antibiotico.

Nella seguente tabella vengono mostrati i casi conosciuti di frequenza di resistenza batterica nell'Unione Europea.

Categoria	Frequenza di resistenza batterica nella UE (> 10 %) (valori estremi)
SENSIBILI	
Aerobi Gram-positivi	
<i>Staphylococcus methicillin-sensibile*</i>	6-03%
Aerobi Gram-negativi	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0-80%
<i>Bordetella pertussis</i>	0-26%
<i>Branhamella catarrhalis</i>	0-13%
<i>Campylobacter</i>	0-10%
<i>Citrobacter freundii</i>	
<i>Enterobacter cloacae</i>	
<i>Escherichia coli</i>	2-134%
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	
<i>Klebsiella pneumonite</i>	
<i>Legionella</i>	
<i>Morganella morganii</i>	
<i>Neisseria</i>	0-21%
<i>Pasteurella</i>	
<i>Proteus mirabilis</i>	

In vitro la ciprofloxacina è efficace contro alcune specie di Micobatteri: *Micobacterium tuberculosis*, *Micobacterium fortuitum* ed in minor misura contro il *Micobacterium kansasii* ed in misura ancora minore contro il *Micobacterium avium*.

Resistenze crociate

L'esistenza di resistenza crociata tra la ciprofloxacina ed altri fluochinolonici è stata dimostrata in vitro. In virtù del particolare meccanismo di azione, non sono state osservate resistenze crociate tra la ciprofloxacina ed antibiotici appartenenti ad altre classi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Somministrazione otologica

In base ai dati a disposizione sulla somministrazione per via orale, ammettendo un assorbimento completo del farmaco somministrato localmente, si può calcolare un picco ematico di ciprofloxacina allo steady-state di circa 3 ng/ml. Dato che la soglia di rivelabilità analitica è di circa 5 ng/ml, non sono possibili studi di farmacocinetica con questo prodotto.

Non sono state rilevate concentrazioni ematiche di ciprofloxacina nel sangue di 12 bambini affetti da otite esterna acuta trattati topicamente con ciprofloxacina soluzione allo 0,3%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La ototossicità della ciprofloxacina è stata studiata sugli animali sia per somministrazione topico locale nell'orecchio che per via intra-peritoneale. Non sono emersi dati che possano indicare ototossicità della ciprofloxacina in alcuno degli studi condotti in cui venivano controllati sia la capacità uditiva che possibili lesioni istologiche dell'orecchio interno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Metilparaidrossibenzoato, propilparaidrossibenzoato, povidone, glicole dietilenico monoetiletere, Glycereth-26 (composto da glicerina ed ossido di etilene), acido cloridrico e/o sodio idrossido (per regolare il pH) ed acqua purificata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo prima apertura del contenitore: 1 mese. Conservi a temperatura inferiore a 25 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone bianco opaco di polietilene a bassa densità da 10 ml con contagocce di polietilene a bassa densità chiuso con tappo di polietilene ad alta densità.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim
Germania

CONCESSIONARIO DI VENDITA

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC: 037231053

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Luglio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Gennaio 2022