

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Unicexal 2 mg/ml gocce auricolari, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 2 mg di ciprofloxacina cloridrato

Ogni fiala monodose eroga 0,25 ml di soluzione che contiene 0,58 mg di ciprofloxacina cloridrato monoidrato pari a 0,50 mg di ciprofloxacina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3 FORMA FARMACEUTICA

Gocce auricolari, soluzione

Soluzione acquosa limpida, sterile e priva di conservanti.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Unicexal 2 mg/ml gocce auricolari, soluzione è indicato per il trattamento dell'otite esterna acuta, causata da microrganismi sensibili alla ciprofloxacina, in adulti e bambini di età superiore ad un anno, con membrana timpanica intatta (vedere paragrafi 4.4 e 5.1)

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti e bambini da un anno di età in poi:

Instillare il contenuto di una fiala monodose nell'orecchio affetto due volte al giorno per sette giorni.

Pazienti pediatriche con età inferiore a un anno:

La sicurezza e l'efficacia di Unicexal nei bambini con età inferiore a un anno non è stata stabilita. Non sono disponibili dati a riguardo. Vedere paragrafo 4.4.

Metodo di somministrazione

Precauzioni che devono essere prese prima dell'uso o della somministrazione del medicinale:

- La soluzione va riscaldata tenendo per alcuni minuti la fiala tra le mani per evitare la sensazione di capogiro che può essere causata dall'applicazione della soluzione fredda nel canale auricolare.
- Il paziente deve sdraiarsi lateralmente in modo da tenere verso l'alto l'orecchio interessato, quindi vanno instillate le gocce tirando più volte il padiglione auricolare. Questa posizione deve essere mantenuta per circa 5 minuti per facilitare il deflusso delle gocce nell'orecchio. Se necessario, ripetere l'operazione per l'orecchio opposto.
- Il paziente deve essere avvisato di gettare il contenitore monodose dopo l'uso, e di non conservare eventuali residui della soluzione per un uso successivo.
- Nel caso venga applicato nel canale auricolare un tampone per facilitare la somministrazione, la prima dose dovrebbe essere raddoppiata (2 fiale monodose invece di una).

Danno renale / epatico

Dato che la concentrazione plasmatica del farmaco non è determinabile, non si ritengono necessari aggiustamenti posologici in questi pazienti.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Questo medicinale è per uso auricolare, non usare per via oftalmica, inalatoria o per iniezione.

Per uso auricolare è necessario un meticoloso monitoraggio medico al fine di poter determinare tempestivamente l'eventuale necessità di altre misure terapeutiche.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di questo medicinale è stata studiata mediante studi clinici controllati in pazienti pediatrici di età superiore ad un anno.

Sebbene, in pazienti con meno di un anno di età trattati per otite esterna acuta, siano disponibili solo dati molto limitati, non ci sono differenze nell'evoluzione della malattia, che possa precludere l'uso di questo prodotto in pazienti con meno di un anno di età.

Sulla base di dati molto limitati, il medico curante deve valutare i benefici clinici del suo utilizzo contro i rischi noti ed eventualmente non noti del farmaco quando si prescrive in bambini di età inferiore ad un anno.

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

Unicexal deve essere interrotto alla prima comparsa di eruzioni cutanee o di qualsiasi altro segno di ipersensibilità. Reazioni (anafilattiche) di ipersensibilità gravi e occasionalmente fatali, in alcuni casi a seguito della prima somministrazione, sono state riportate in pazienti che assumono antibatterici chinolonici per via sistemica. Gravi reazioni di ipersensibilità acuta possono richiedere un immediato trattamento di emergenza.

Come per altri farmaci ad azione antibatterica, l'uso di questo prodotto può dare origine alla crescita di microrganismi non sensibili, inclusi ceppi batterici, lieviti e funghi. Una eventuale superinfezione va trattata con terapie adeguate.

Se dopo una settimana di terapia alcuni segni e sintomi persistono, si raccomanda di valutare nuovamente la malattia e il trattamento.

Alcuni pazienti che assumono antibatterici chinolonici per via sistemica hanno mostrato una moderata o grave sensibilità della pelle all'esposizione solare. Dato il sito di somministrazione, è improbabile che questo prodotto possa causare reazioni fotoallergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi di interazione farmacologica con Unicexal.

Dato il basso livello plasmatico previsto a seguito dell'applicazione per via auricolare, è improbabile che la ciprofloxacina possa mostrare interazioni a livello sistemico con altri farmaci.

L'uso concomitante di altri preparati auricolari non è raccomandato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso di ciprofloxacina soluzione auricolare 0,2% nelle donne in gravidanza. Esiste una moderata quantità di dati sull'uso orale della ciprofloxacina in donne in gravidanza. Nessuno studio di tossicità sulla riproduzione è stato eseguito con somministrazione auricolare. Tuttavia, dopo esposizione sistemica, studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Poiché l'esposizione sistemica alla ciprofloxacina è trascurabile dopo somministrazione auricolare, non sono attesi effetti avversi durante la gravidanza. Unicexal può essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

La ciprofloxacina è escreta nel latte materno dopo somministrazione sistemica. Non è noto se la ciprofloxacina sia escreta nel latte materno dopo somministrazione auricolare. Nessun effetto avverso è atteso sul neonato allattato al seno, in quanto l'esposizione sistemica alla ciprofloxacina della donna che allatta è trascurabile. Unicexal può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Studi in vivo su animali con somministrazione orale di ciprofloxacina hanno dimostrato che non vi è alcun effetto sulla fertilità.

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

Unicexal non influisce o influisce in modo trascurabile sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

In uno studio clinico di fase III un totale di 319 pazienti sono stati trattati con Unicexal.

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono: prurito all'orecchio che si verifica nello 0,9% dei pazienti trattati con ciprofloxacina, mal di testa e dolore nel sito di somministrazione che si verificano entrambe in circa 0,6% dei pazienti trattati.

Tutte le reazioni avverse correlate al trattamento sono non comuni (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$) e sono elencate di seguito.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comuni: prurito dell'orecchio, tinnito

Patologie del sistema nervoso

Non comuni: capogiro, mal di testa

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: dermatite

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comuni: dolore al sito di somministrazione

I fluorochinoloni somministrati localmente possono indurre molto raramente eruzione cutanea (generalizzata), epidermolisi tossica, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e 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 il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Il potenziale rischio di sovradosaggio con questa preparazione monodose è trascurabile in quanto la quantità totale di ciprofloxacina per confezione è di 7,5 mg.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: S02AA15 Organi di senso. Otologici. Antimicrobici.

Meccanismo di azione

Come agente antibatterico fluorochinolonico, l'attività battericida della ciprofloxacina viene esplicata mediante l'inibizione di entrambe i tipi di topoisomerasi II (DNA-girasi) e topoisomerasi IV, che sono fondamentali per la replicazione, trascrizione, riparazione e ricombinazione del DNA batterico.

Correlazione PK/PD

Non è mai stata descritta correlazione farmacodinamica per somministrazioni topiche. Con forme farmaceutiche ad applicazione locale, la concentrazione *in situ* è molto più elevata della concentrazione plasmatica.

Meccanismo di resistenza

La resistenza *in vitro* alla ciprofloxacina può essere acquisita attraverso un processo progressivo di mutazioni nel sito bersaglio sia della DNA girasi che della topoisomerasi IV. Il grado risultante di resistenza crociata tra ciprofloxacina e altri fluorochinoloni è variabile. Clinicamente la resistenza può non essere dovuta a mutazioni singole, ma generalmente a mutazioni multiple a molte o tutte le sostanze attive appartenente alla stessa classe.

L'impermeabilità e/o i meccanismi di resistenza di pompa di efflusso della sostanza attiva possono avere effetti variabili sulla sensibilità ai fluorochinoloni, la quale dipende dalle proprietà fisico-chimiche delle varie sostanze attive all'interno della classe e dall'affinità del sistema di trasporto per ognuna di queste sostanze attive. Tutti i meccanismi di resistenza *in vitro* sono comunemente osservati in casi clinici isolati. I meccanismi di resistenza che inattivano altri antibiotici come ad esempio barriere di permeazione (comune nello *Pseudomonas aeruginosa*) e meccanismi di efflusso possono influire la sensibilità alla ciprofloxacina.

È stata osservata una resistenza mediata da plasmide codificata dai geni *qnr*.

Breakpoints

Per la maggior parte dei microrganismi topici ci sono limitati dati farmacologici e nessun dato relativo all'esito del trattamento. Per questo motivo EUCAST propone che i valori soglia epidemiologici (ECOFFs) siano utilizzati per indicare la sensibilità dei microrganismi topici.

Valori soglia epidemiologici secondo EUCAST e ECOFF \leq mg/ml

| | |
|------------------------|------------|
| Enterobatteri | 0,125 mg/l |
| Staphylococcus spp | 1 mg/l |
| Pseudomonas aeruginosa | 0,5 mg/l |

La prevalenza della resistenza acquisita può variare a seconda delle zone geografiche e del clima per specie selezionate di microrganismi. Quindi è opportuno fare riferimento a informazioni locali sulla resistenza batterica, particolarmente quando vengono trattate infezioni gravi.

Queste informazioni forniscono solo un orientamento approssimativo sulla probabilità che il microrganismo sia sensibile a quell'antibiotico.

Sulla base dei dati attuali nella tabella seguente viene indicata la sensibilità alla ciprofloxacina dei maggiori patogeni per le indicazioni approvate.

| <i>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema</i> |
|---|
| <u>Microorganismi aerobi Gram positivi</u> <i>Staphylococcus aureus</i> |
| <u>Microorganismi aerobi Gram negativi</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |

NB: le forme farmaceutiche per somministrazione topica locale inducono concentrazioni *in situ* molte più elevate di quelle plasmatiche. Rimangono dubbi sulla cinetica delle concentrazioni *in situ*, le condizioni chimico-fisiche locali che possono modificare l'attività dell'antibiotico e la stabilità del prodotto *in situ*.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le concentrazioni plasmatiche di ciprofloxacina non sono state misurate dopo somministrazione di 0,25 ml Unicexal 0,2% (dose totale: 0,5 mg di ciprofloxacina). Si prevede che i livelli plasmatici non saranno rilevabili o saranno molto bassi, anche se, in condizioni normali di utilizzo, non è previsto un assorbimento sistemico significativo di ciprofloxacina. Anche se l'intera quantità di ciprofloxacina venisse assorbita dopo somministrazione ad entrambe le orecchie (1 mg dose totale), è improbabile che possa verificarsi una concentrazione plasmatica rilevabile nell'uomo, considerando 180 l come volume di distribuzione di ciprofloxacina (informazioni EUCAST) e 5 ng/ml il limite di rilevabilità.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati osservati dati significativi negli studi di carcinogenicità o di tossicità riproduttiva e dello sviluppo. La ciprofloxacina è ben tollerata quando applicata sia sulla pelle intatta che abrasa del condotto uditivo esterno.

In animali da esperimento, la tossicità è stata rilevata esclusivamente a dosi che sono molto più alte di quella usata per trattamento auricolare.

La ciprofloxacina e gli altri chinoloni hanno mostrato di causare artropatia in animali immaturi della maggior parte delle specie esaminate in seguito a somministrazione orale. Il grado di cartilagine coinvolta dipende dall'età, dalla specie e dalla dose. Con 30 mg/kg di ciprofloxacina l'effetto sulle articolazioni è stato minimo.

Mentre le articolazioni di alcune specie di animali giovani sono sensibili ad effetti degenerativi dei fluorochinoloni (principalmente il cane), giovani cavie adulte a cui è stata somministrata ciprofloxacina nell'orecchio medio per un mese non hanno mostrato modifiche strutturali o funzionali delle cellule ciliari cocleari e nessuna lesione -degli ossicini.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Povidone-K-90-F (E1201)

Glicerolo (E422)

Acqua purificata

Sodio idrossido (E524) e acido lattico (E270) (per aggiustamento del pH).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Il contenuto della fiala deve essere somministrato immediatamente dopo l'apertura della fiala monodose. Il contenuto non utilizzato deve essere gettato.

Periodo di validità dopo prima apertura della bustina di alluminio: 8 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il prodotto dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La soluzione allo 0,2 % è contenuta in una fiala di polietilene a bassa densità (LDPE). Ogni fiala monodose eroga 0,25 ml goccia a goccia. Le fiale sono contenute in una bustina protettiva con involucro di alluminio.

Ogni confezione contiene 15 fiale.

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

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1

64646 Heppenheim
Germania

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040648014 – “2 mg/ml gocce auricolari soluzione” 15 fiale in LDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 2011/ Febbraio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco