

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CILODEX 3 mg/ml / 1 mg/ml gocce auricolari, sospensione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di sospensione contiene 3 mg di ciprofloxacina (come cloridrato) e 1 mg di desametasone.

Eccipiente con effetti noti:

1 ml di sospensione contiene 0,10 mg di benzalconio cloruro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce auricolari, sospensione.

Sospensione uniforme di colore da bianco a biancastro (pH 4,3-4,8).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CILODEX è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini (vedere paragrafo 4.2). Vedere paragrafo 5.1 per le specie comunemente sensibili.

- Otite media acuta in pazienti con catetere di timpanostomia (AOMT)
- Otite acuta esterna (AOE)

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Popolazione adulta e anziana

Instillare quattro gocce nello/nelle orecchio/e interessato/e due volte al giorno per 7 giorni in base alle diverse istruzioni di instillazione per pazienti con otite media acuta con catetere di timpanostomia e pazienti con otite esterna acuta.

Non sono state osservate differenze complessive relative alla sicurezza e all'efficacia fra pazienti anziani e altri pazienti adulti.

Popolazione pediatrica

Questo medicinale è stato dimostrato essere sicuro ed efficace in pazienti pediatriche di 6 mesi di età, o di età superiore, per il trattamento dell'AOMT e in pazienti di 1 anno di età, o di età superiore, per il trattamento dell'AOE (vedere paragrafo 4.4 per l'uso in bambini di età inferiore ai 6 mesi per AOMT e in bambini di età inferiore a 1 anno per AOE). Cilodex può essere usato con lo stesso dosaggio degli adulti (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione epatica e renale

La compromissione epatica o renale (da lieve a moderata) non altera la farmacocinetica di ciprofloxacina o desametasone a seguito di somministrazione sistemica.

A seguito di somministrazione topica nell'orecchio di Cilodex gocce auricolari, potrebbero essere osservati piccoli incrementi nelle concentrazioni plasmatiche di ciprofloxacina e desametasone in pazienti con compromissione renale o epatica grave. Tuttavia, dal momento che l'esposizione sistemica a ciprofloxacina o desametasone dopo somministrazione topica auricolare si attesta su valori bassi, qualsiasi incremento nelle concentrazioni sistemiche dovuto a disfunzioni renali o epatiche rimarrebbe ancora ben al di sotto delle concentrazioni plasmatiche ben tollerate nei bambini e negli adulti a seguito di assunzione delle dosi consigliate per via orale o endovenosa.

Non sono necessari aggiustamenti della dose di questo medicinale in pazienti con disfunzione renale o epatica.

Modo di somministrazione

Solo per uso otologico

Istruire i pazienti ad agitare bene il flacone prima dell'uso. La sospensione va scaldata tenendo il flacone tra le mani per qualche minuto al fine di evitare capogiri che potrebbero verificarsi nel caso in cui si dovesse procedere all'instillazione di una sospensione fredda. Il paziente deve disporsi disteso con l'orecchio interessato rivolto verso l'alto, quindi le gocce devono essere instillate tirando varie volte il lobo. Per pazienti con otite media acuta con catetere per timpanostomia, il trago deve essere spinto verso l'interno dell'orecchio per 5 volte al fine di facilitare la penetrazione delle gocce nell'orecchio medio. Questa posizione deve essere mantenuta per circa 5 minuti per facilitare la penetrazione delle gocce nell'orecchio. Ripetere, se necessario, per l'orecchio opposto.

Per prevenire la contaminazione del contagocce al fine di limitare i rischi batterici, è necessario prestare attenzione a non toccare il padiglione auricolare o il condotto uditivo esterno e le aree circostanti, oppure altre superfici con il contagocce del flacone. Mantenere il flacone ben chiuso quando non è in uso. Conservare il flacone fino al termine del trattamento.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla ciprofloxacina, ad altri chinoloni, al desametasone o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezioni dell'orecchio virali (ad es., varicella, herpes simplex) e fungine.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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 altri preparati antibatterici, l'uso prolungato di questo prodotto potrebbe comportare la proliferazione di organismi non sensibili, compresi ceppi batterici, lieviti e funghi. Qualora si verifici 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.

In pazienti sottoposti a terapia sistemica con chinoloni sono state segnalate reazioni di ipersensibilità (anafilattiche) gravi e a volte fatali, alcune successive alla somministrazione della prima dose. Alcune reazioni erano accompagnate da collasso cardiovascolare, perdita di coscienza, angioedema (inclusi edema della laringe, della faringe o facciale), ostruzione delle vie respiratorie, dispnea, orticaria e prurito. La somministrazione del prodotto deve essere interrotta alla prima comparsa di un esantema cutaneo o di altro segno di ipersensibilità. Le reazioni acute gravi di ipersensibilità potrebbero richiedere un immediato trattamento di emergenza. Si deve intervenire con ossigeno e trattamento delle vie aeree come clinicamente indicato.

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 Cilodex deve essere interrotto al primo segno di infiammazione del tendine.

I corticosteroidi possono ridurre la resistenza all'instaurarsi di infezioni batteriche, virali o fungine, contribuendo finanche al loro sviluppo e possono nascondere i segni clinici di un'infezione, impedendo il riconoscimento dell'inefficacia dell'antibiotico, oppure possono sopprimere le reazioni di ipersensibilità associate alle sostanze presenti nel prodotto.

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.

Questo prodotto contiene benzalconio cloruro, che è un noto irritante in grado di causare reazioni cutanee locali.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Cilodex non sono state stabilite nei bambini di età inferiore ai 6 mesi nell'otite media acuta in pazienti con catetere per timpanostomia e nei bambini di età inferiore a 1 anno affetti da otite esterna acuta. In circostanze eccezionali, il trattamento con Cilodex può essere utilizzato in questa popolazione sub-pediatrica dopo valutazione molto accurata del rapporto beneficio-rischio da parte del medico prescrivente, considerando che, sebbene non vi siano problemi di sicurezza noti né differenze nel processo della patologia tali da precludere l'uso in questi bambini, l'esperienza clinica è insufficiente in questi sottogruppi specifici di popolazione pediatrica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Dopo somministrazione topica auricolare in pazienti pediatriche con catetere per timpanostomia brevettati, sono state osservate basse concentrazioni plasmatiche per la ciprofloxacina ($\geq 0,50$ ng/ml in solo 4 pazienti su 25) e per il desametasone ($\geq 0,05$ ng/ml in 14 pazienti su 24) a 6 ore dalla somministrazione della dose. Si è concluso che, a seguito di somministrazione topica auricolare, le interazioni farmacocinetiche tra farmaci rilevanti a livello clinico per ciprofloxacina o desametasone

attraverso il legame con le proteine, o che coinvolgono il metabolismo per via del citocromo P450 con farmaci concomitanti, sarebbe improbabile per entrambi i composti.

Tuttavia, la somministrazione sistemica di alcuni chinoloni ha dimostrato incrementi negli effetti di anticoagulanti orali, warfarin e dei suoi derivati, ed è stata associata ad aumenti transitori della creatinina sierica nei pazienti trattati in concomitanza con ciclosporina.

La somministrazione orale di ciprofloxacina ha dimostrato una inibizione degli isoenzimi CYP1A2 e CYP3A4 del complesso del citocromo P450, nonché un'alterazione del metabolismo dei composti metilxantinici (caffeine, teofillina). Dopo somministrazione topica auricolare di Cilodex, le concentrazioni plasmatiche di ciprofloxacina si attestano su valori bassi, ed è improbabile che un'interazione a carico del metabolismo del citocromo P450 con farmaci concomitanti possa produrre cambiamenti rilevanti a livello clinico nei livelli plasmatici dei composti metilxantinici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Dal momento che non sono stati condotti studi negli animali sulla riproduzione né studi adeguati o ben controllati sulle donne in stato di gravidanza con la combinazione di ciprofloxacina e desametasone, CILODEX non deve essere usato durante la gravidanza, tranne nei casi in cui sia strettamente necessario, e solo se i potenziali benefici giustificano il rischio potenziale per il feto (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

La ciprofloxacina e i corticosteroidi, come classe di farmaci, si ritrovano nel latte a seguito della somministrazione orale. Non è noto se la somministrazione topica agli esseri umani possa risultare in un assorbimento sistemico sufficiente a produrre quantità rilevabili nel latte materno. Un rischio per il lattante non può essere escluso. È necessario prestare attenzione se il medicinale viene somministrato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati concernenti l'effetto di CILODEX sulla fertilità nell'uomo (vedere anche paragrafo 5.3). Studi topici sulla cute negli animali hanno evidenziato effetti sugli organi sessuali maschili in seguito all'uso a lungo termine di dosi elevate di desametasone. Studi di riproduzione su ratti e topi a dosi fino a sei volte la normale dose orale giornaliera nell'uomo non hanno rivelato alcuna evidenza di compromissione della fertilità.

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

CILODEX non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

In 5 studi clinici che hanno coinvolto 976 pazienti, CILODEX è stato somministrato due volte al giorno. Ciò ha coinvolto 439 pazienti che hanno partecipato a 3 studi clinici con otite media acuta con catetere per timpanostomia e 537 pazienti che hanno partecipato a 2 studi clinici con otite acuta esterna. Non sono stati segnalati effetti indesiderati sistemici o auricolari in relazione a CILODEX in nessuno degli studi clinici. Negli studi clinici, le reazioni avverse al farmaco più comuni sono state dolore auricolare e fastidio auricolare, verificatesi in circa l'1-1,5% dei pazienti.

Tabella riassuntiva degli eventi avversi

Da studi clinici o dall'esperienza post-marketing sono emerse le reazioni avverse elencate nella tabella sottostante. Tali reazioni sono raggruppate in base alla classificazione per sistemi e organi e seguono la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1000$), 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 elencati in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	<i>Non comune:</i> candidiasi
Patologie del sistema immunitario	<i>Non nota:</i> ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	<i>Non comune:</i> parestesia (ronzio nelle orecchie), pianto <i>Raro:</i> capogiro, cefalea
Patologie dell'occhio	<i>Non nota:</i> visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	<i>Comune:</i> otalgia <i>Non comune:</i> otorrea, congestione auricolare, fastidio auricolare, prurito auricolare, micosi dell'orecchio <i>Raro:</i> ipoacusia, tinnito, residuo di farmaco presente <i>Non nota:</i> gonfiore auricolare
Patologie vascolari	<i>Non comune:</i> vampate
Patologie gastrointestinali	<i>Non comune:</i> vomito, disgeusia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Non comune:</i> esfoliazione della cute <i>Raro:</i> esantema eritematoso
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Non comune:</i> occlusione di dispositivo (ostruzione del catetere per timpanostomia), irritabilità, affaticamento

Descrizione delle reazioni avverse evidenziate

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza nei 439 pazienti con otite media acuta con catetere per timpanostomia sono state otalgia (2,5%), fastidio auricolare (2,5%), e disgeusia (caratterizzata dal sentire il sapore della medicina) (1,1%). Di questi eventi, solo 1 paziente ha interrotto la terapia a causa del verificarsi del fastidio auricolare.

La reazione avversa segnalata con maggiore frequenza nei 537 pazienti con otite esterna acuta è stato il prurito auricolare (1,5%). Nessun paziente ha interrotto la terapia a causa del verificarsi del prurito auricolare.

Sono state segnalate reazioni da ipersensibilità gravi e a volte fatali (reazione anafilattica), alcune successive a somministrazione della prima dose, in pazienti sottoposti a terapia sistemica con chinoloni. Alcune reazioni sono state accompagnate da collasso cardiovascolare, perdita di coscienza, angioedema (compreso edema della laringe, della faringe o facciale), ostruzione delle vie respiratorie, dispnea, orticaria e prurito.

Dopo l'uso di combinazioni contenenti corticosteroidi o antimicrobici si è verificato lo sviluppo di infezioni secondarie.

Sono state segnalate rotture della spalla, della mano, del tendine d'Achille o di altri tendini che hanno richiesto una riparazione chirurgica o hanno comportato una disabilità prolungata in pazienti sottoposti a terapia sistemica con fluorochinoloni. Studi ed esperienze post-marketing con fluorochinoloni sistemici indicano che il rischio di queste rotture potrebbe rivelarsi superiore in pazienti sottoposti a terapia con corticosteroidi, specialmente in pazienti geriatrici, e nei casi di tendini sottoposti a condizioni di stress elevato, incluso il tendine d'Achille. Ad oggi, i dati clinici e post-marketing non hanno evidenziato l'esistenza di un legame evidente tra la somministrazione auricolare di ciprofloxacina e le reazioni avverse muscolo-scheletriche e del tessuto connettivo sopra riportate.

Popolazione pediatrica

Cilodex ha dimostrato di essere sicuro in pazienti pediatrici di 6 mesi d'età o di età superiore, nel trattamento di AOMT e in pazienti di 1 anno di età, o di età superiore, nel trattamento di AOE. Ci si attende che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei pazienti pediatrici siano gli stessi degli adulti.

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

4.9 Sovradosaggio

La limitata capacità di trattenimento del canale uditivo per i prodotti ad uso topico esclude di fatto il sovradosaggio mediante canale uditivo. Tuttavia, l'ingestione orale di Cilodex risultante in sovradosaggio o la protratta terapia otologica 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 Cilodex, 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

Classificazione ATC

Categoria farmacoterapeutica: OTOLOGICI, Corticosteroidi e anti-infettivi in combinazione.

Codice ATC: S02CA06

Meccanismi d'azione

Queste gocce auricolari contengono il fluorochinolone ciprofloxacina come agente antibatterico. L'azione battericida della ciprofloxacina risulta dall'inibizione della topoisomerasi di tipo II (DNA-girasi) e della topoisomerasi di tipo IV, necessarie per la replicazione, la trascrizione, la riparazione e la ricombinazione del DNA batterico.

Il meccanismo d'azione del desametasone, un corticosteroide, non è del tutto chiaro. Tuttavia, è noto che i corticosteroidi si legano ai recettori citoplasmatici, traslocano nel nucleo, legandosi successivamente agli elementi di risposta per i corticosteroidi sui geni responsivi al corticosteroide stesso. I corticosteroidi sono noti perché aumentano la trascrizione delle proteine anti-infiammatorie e inibiscono l'espressione di geni infiammatori multipli. Il desametasone svolge un'attività anti-infiammatoria circa 25 volte più potente dell'idrocortisone.

Meccanismo di resistenza

La resistenza in-vitro alla ciprofloxacina può essere acquisita attraverso un processo graduale di mutazione del sito target sia nella DNA girasi sia nella topoisomerasi IV. Il grado di resistenza crociata tra la ciprofloxacina e altri fluorochinoloni che ne consegue è variabile. Le mutazioni singole potrebbero non comportare una resistenza clinica, ma mutazioni multiple comportano generalmente una resistenza clinica a molti o a tutti i principi attivi all'interno della classe.

I meccanismi della resistenza come l'impermeabilità e/o l'efflusso tramite pompa dei principi attivi potrebbero avere un effetto variabile sulla sensibilità ai fluorochinoloni, che dipende dalle proprietà fisico-chimiche dei vari principi attivi all'interno della classe e dall'affinità dei sistemi di trasporto per ciascun principio attivo. Tutti i meccanismi di resistenza in-vitro sono comunemente osservati in isolati clinici. I meccanismi di resistenza che inattivano altri antibiotici quali le barriere alla penetrazione (comuni in *Pseudomonas aeruginosa*) e i meccanismi di efflusso potrebbero influenzare la sensibilità alla ciprofloxacina. È stata segnalata una resistenza plasmide-mediata codificata dai geni *qnr*.

Breakpoint dei test di sensibilità:

- Attualmente, i breakpoint della minima concentrazione inibente (MIC) come stabilito dal Comitato europeo sui test di suscettibilità antimicrobica (EUCAST) tengono conto delle concentrazioni di farmaco ottenibili sistemicamente dopo la somministrazione orale o endovenosa dell'antibiotico. Tali breakpoint Suscettibile/Resistente (S/R in mg/l) sono utilizzati nella prassi quotidiana di laboratorio clinico per prevedere l'efficacia clinica. Tuttavia, quando la ciprofloxacina viene somministrata per via ototopica, si potrebbero ottenere concentrazioni superiori nell'orecchio e l'attività del farmaco potrebbe essere influenzata dalle caratteristiche fisico-chimiche in questa sede di somministrazione. I breakpoint EUCAST non sono adeguati per un antibiotico topico ma le seguenti raccomandazioni sono valide per un uso generale.

Breakpoint S/R EUCAST raccomandati per la ciprofloxacina (versione 2.0-2012.01.01)

Microorganismi	Suscettibile (S)	Resistente (R)
Specie di <i>stafilococco</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R \geq 1 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$S \leq 0,12 \text{ mg/l}$	$R \geq 2 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> e <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R \geq 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R \geq 1 \text{ mg/l}$

- La prevalenza di resistenza acquisita per le specie individuate può variare geograficamente e nel tempo; sono pertanto auspicabili informazioni locali sulla resistenza, specialmente durante il trattamento di gravi infezioni. Secondo le necessità, ricorrere al consiglio di un esperto nel caso in cui la prevalenza di resistenza locale sia tale da rendere discutibile l'utilità dell'agente in almeno qualche tipo di infezione.

Otite media acuta con catetere per timpanostomia (AOMT)

Specie comunemente suscettibili
Microorganismi aerobi Gram-positivi: <i>Stafilococco aureo</i> (sensibile alla meticillina) <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Microorganismi aerobi Gram-negativi: <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema
Microorganismi aerobi Gram-positivi: <i>Stafilococco aureo</i> (resistente alla meticillina)

Otite esterna acuta (AOE)

Specie comunemente sensibili
Microorganismi aerobi Gram-positivi: <i>Stafilococco aureo</i> (sensibile alla meticillina)
Microorganismi aerobi Gram-negativi: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema
Microorganismi aerobi Gram-positivi: <i>Stafilococco aureo</i> (resistente alla meticillina)

Le informazioni sopra descritte sono basate su studi di sorveglianza microbiologica eseguiti presso vari centri in Europa e dati ottenuti da studi clinici svolti negli Stati Uniti e in Canada.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Ciprofloxacina

Assorbimento

I livelli plasmatici di ciprofloxacina sono molto bassi a seguito di somministrazione topica auricolare di CILODEX 3 mg/ml / 1 mg/ml gocce auricolari, sospensione in pazienti pediatriche. Dopo 4 gocce in ciascun orecchio (equivalenti a una dose totale di 0,84 mg di ciprofloxacina), si raggiungevano entro un'ora le concentrazioni massime (C_{max}) di ciprofloxacina che variavano da meno di 0,50 ng/ml a 3,45 ng/ml con una C_{max} media pari a 1,33 ng/ml. Dopo la C_{max} , la ciprofloxacina viene eliminata dal plasma con un'emivita di circa 3 ore in modo simile ai soggetti adulti dopo dosaggi orali.

Distribuzione

Studi sulla distribuzione tissutale eseguiti su animali hanno mostrato che la ciprofloxacina raggiunge tutti i principali organi e tessuti. Le concentrazioni più elevate si trovano solitamente nel fegato e nei reni. Basse concentrazioni sono state riscontrate nel cervello, nell'adipe e nelle ossa. L'aumento del dosaggio comporta l'aumento proporzionale delle concentrazioni nei tessuti. La distribuzione e l'eliminazione della radioattività è simile sia dopo dosi singole che dopo dosi ripetute. La ciprofloxacina non ha un elevato legame con le proteine plasmatiche. Nei ratti e nelle scimmie, la percentuale di legame varia circa dal 20% al 40% ed è costante in un intervallo di concentrazione da 0,02 a 2,0 ug/ml.

La ciprofloxacina si distribuisce nel latte di ratti in allattamento. La radioattività nel latte è principalmente associata al medicinale originario immutato. Nei ratti in gravidanza cui sia stata somministrata la ciprofloxacina- C^{14} , la radioattività si riscontra nel feto ma a livelli inferiori rispetto a quanto osservato nel plasma materno.

Biotrasformazione

Il metabolismo della ciprofloxacina è simile nei ratti, nelle scimmie e negli esseri umani. La ciprofloxacina non viene metabolizzata estensivamente ed è eliminata principalmente come medicinale immutato nelle urine. Il metabolismo porta a metaboliti con attività microbiologica sostanzialmente inferiore rispetto al medicinale originario. Da studi *in vitro* condotti con microsomi epatici di ratti ed esseri umani, risulta che la ciprofloxacina inibisce la biotrasformazione mediante le famiglie CYP1A e CYP3A del citocromo P450. Le interazioni tra farmaci a seguito di somministrazione concomitante di ciprofloxacina per via orale ed endovenosa sono state dimostrate per una categoria ristretta di particolari farmaci. Alcune di queste interazioni sono state collegate alla capacità della ciprofloxacina di inibire la biotrasformazione mediata dagli isoenzimi CYP1A e CYP3A del citocromo P450.

Eliminazione

La ciprofloxacina viene eliminata nelle urine, nelle feci e nella bile. Nei ratti, a seguito di somministrazione di una dose per via endovenosa, il 51% viene recuperato nelle urine e il 47% viene recuperato nelle feci. Nelle scimmie e negli esseri umani, la secrezione urinaria costituisce la principale via di eliminazione. Non ci sono indicazioni di circolazione enteroepatica rilevante nel ratto.

Popolazione pediatrica

Dopo somministrazione di una dose bilaterale singola pari a 4 gocce per orecchio (8 gocce per somministrazione) di CILODEX in 25 pazienti pediatriche, la C_{max} media plasmatica di ciprofloxacina è stata di $1,33 \pm 0,96$ ng/ml. In seguito, le concentrazioni di ciprofloxacina sono diminuite e non sono state quantificabili ($<0,50$ ng/ml) in 21 pazienti a 6 ore dalla somministrazione della dose, il che depone a favore di una bassa esposizione sistemica. La C_{max} media di ciprofloxacina (1,33 ng/ml) è stata di ~570 volte inferiore rispetto alla C_{max} media di 760 ng/ml segnalata dopo una dose terapeutica da 250 mg di ciprofloxacina assunta da pazienti adulti per via orale. Il $t_{1/2}$ medio della ciprofloxacina è stato di circa 3 ore ed è stato simile a quello segnalato in pazienti adulti dopo la somministrazione per via orale. L'esposizione sistemica alla ciprofloxacina osservata in studi clinici dopo somministrazione topica auricolare di CILODEX rappresenta il massimo in pazienti pediatriche con AOMT a causa della presenza di catetere per timpanostomia brevettato senza otorrea. L'esposizione sistemica alla ciprofloxacina in pazienti con AOE dopo somministrazione topica auricolare di CILODEX non dovrebbe risultare così elevata quanto quella osservata in pazienti pediatriche con catetere per timpanostomia a causa della inferiore biodisponibilità di farmaci ad uso

topico somministrati attraverso membrana timpanica intatta.

Desametasone

Assorbimento

I livelli plasmatici di desametasone sono molto bassi a seguito di somministrazione topica auricolare di CILODEX 3 mg/ml / 1 mg/ml gocce auricolari, sospensione per pazienti pediatrici umani. Dopo 4 gocce in ciascun orecchio (equivalenti a una dose totale di 0,28 mg di desametasone), si raggiungevano entro un'ora le concentrazioni massime (C_{max}) di desametasone con una C_{max} media pari a 0,09 ng/ml. Dopo la C_{max} , il desametasone viene eliminato dal plasma con un'emivita di circa 4 ore in modo simile ai soggetti adulti dopo dosaggi per via orale.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione negli uomini è stato segnalato su valori compresi tra 0,576 e 1,15 l/kg. Negli animali, i corticosteroidi, come classe, si sono distribuiti nei muscoli, nel fegato, nella cute, nell'intestino e nei reni. Nei ratti in gravidanza, il desametasone attraversa la placenta ma i livelli plasmatici del feto sono inferiori ai livelli materni. Il desametasone si distribuisce altresì nel latte materno, ma in quantità limitata. Il legame con l'albumina sierica varia all'incirca dal 77% all'84%.

Biotrasformazione

La principale via di eliminazione del desametasone è il metabolismo epatico. Nell'uomo, circa il 60% della dose viene recuperata nelle urine come 6-(beta)-idrossidesametasone, con anche il 6-(beta)-idrossi-20-diidrodesametasone noto come un importante metabolita urinario. Non è stato trovato desametasone originario nelle urine. Il principale isoenzima del citocromo P450 responsabile della biotrasformazione del desametasone è il CYP3A4. La clearance del desametasone nell'uomo varia da 0,111 a 0,225 l/hr/kg, mentre l'emivita di eliminazione varia all'incirca da 3 a 4,7 ore. Il metabolismo del desametasone è indotto da farmaci anticonvulsivanti e inibito da isoniazide e itraconazolo, un potente inibitore del CYP3A4 del citocromo P450.

Popolazione pediatrica

Dopo somministrazione di una dose bilaterale singola pari a 4 gocce per orecchio (8 gocce per somministrazione) di CILODEX in 24 pazienti pediatrici, la C_{max} media plasmatica di desametasone è stata di $0,90 \pm 1,04$ ng/ml. In seguito, le concentrazioni di desametasone sono diminuite e non sono state quantificabili ($<0,05$ ng/ml) in 10 pazienti a 6 ore dalla somministrazione della dose, il che depone a favore di una bassa esposizione sistemica. La C_{max} media di desametasone (0,90 ng/ml) è stata di ~8,8 volte inferiore rispetto alla C_{max} media di 7,9 ng/ml segnalata dopo una dose orale di desametasone da 0,5 mg assunta da pazienti adulti. Il $t_{1/2}$ medio del desametasone è stato di circa 4 ore ed è stato simile a quello segnalato in pazienti adulti dopo la somministrazione per via orale. L'esposizione sistemica al desametasone osservata in studi clinici dopo somministrazione topica auricolare di CILODEX rappresenta il massimo in pazienti pediatrici con AOMT a causa della presenza di cateteri per timpanostomia brevettati senza otorrea. L'esposizione sistemica al desametasone in pazienti con AOE dopo somministrazione topica auricolare di CILODEX non dovrebbe risultare così elevata quanto quella osservata in pazienti pediatrici con catetere per timpanostomia a causa della inferiore biodisponibilità dei farmaci ad uso topico somministrati attraverso membrana timpanica intatta.

Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute.

Non vi sono prove che la somministrazione topica di Cilodex nell'orecchio abbia un qualsiasi effetto sulle articolazioni portanti, nonostante la somministrazione per via orale di alcuni chinoloni abbia dimostrato causare l'artropatia in animali immaturi.

Le cavie cui è stato somministrato per un mese Cilodex gocce auricolari nell'orecchio medio non hanno mostrato cambiamenti funzionali o strutturali delle cellule ciliate cocleari correlati al medicinale; né è stata evidenziata alcuna lesione degli ossicini.

Potenziale mutageno e cancerogeno

I dati disponibili desunti dai test di tossicologia genetica condotti con ciprofloxacina e desametasone non hanno rilevato alcun potenziale mutagenico rilevante a livello biologico per l'applicazione topica di Cilodex gocce auricolari, sospensione.

Non sono stati condotti studi a lungo termine su Cilodex gocce auricolari, sospensione ai fini della valutazione del potenziale carcinogenico.

Tossicità riproduttiva

Studi topici sulla cute condotti su animali hanno mostrato effetti sugli organi sessuali maschili a seguito di uso prolungato di desametasone in dosaggi molto più elevati di quelli derivanti dall'uso di Cilodex gocce auricolari, sospensione. Studi sulla riproduzione condotti su ratti e topi con dosi fino a sei volte superiori la dose orale giornaliera prevista per l'uomo non hanno rilevato alcuna compromissione della fertilità o danneggiamento del feto ascrivibile a ciprofloxacina.

Dopo somministrazione per via endovenosa di dosi fino a 20 mg/kg, non è stata rilevata alcuna tossicità materna nei conigli, e non è stata osservata alcuna embriotossicità o teratogenicità. I corticosteroidi sono generalmente teratogeni negli animali da laboratorio se somministrati per via sistemica a dosi relativamente basse.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro

Idrossietilcellulosa

Acetato di sodio, triidrato

Acido acetico

Cloruro di sodio

Disodio edetato

Tilossapolo

Acido borico

Acido cloridrico/idrossido di sodio (per la regolazione del pH)

Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo la prima apertura: 4 settimane

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare. Tenere il flacone nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone contagocce in LDPE da 5 ml e tappo con chiusura in polipropilene, contenente 5 ml di sospensione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

CONCESSIONARIO DI VENDITA:

Bruno Farmaceutici S.p.A.

Via delle Ande, 15

00144 Roma

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

041182015 - "3 mg/ml + 1 mg/ml gocce auricolari, sospensione"

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

14 novembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO