

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

OTOTIS 3 mg/ml + 0,5 mg/ml picături auriculare, soluție

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml soluție conține ciprofloxacina 3 mg (sub formă de clorhidrat de ciprofloxacina 3,33 mg), fluocinolon acetamid 0,5 mg.

Excipienți: propilenglicol 600 mg/ml, clorură de benzalconiu 0,1 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături auriculare, soluție

Soluție limpede, incoloră, inodoră

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Otită externă acută și cronică de origine bacteriană, cu timpan intact, la adulți și copii; în particular, eczemă infectată a conductului auditiv extern.

4.2 Doze și mod de administrare

Un ml soluție conține ciprofloxacina 3 mg (sub formă de clorhidrat de ciprofloxacina 3,33 mg), fluocinolon acetamid 0,5mg.

Un ml soluție conține 30 picături.

Instilații în urechea afectată:

- 3 picături de 2 ori/zi timp de 7 zile în otitele externe acute;
- pentru formele cronice, cu antibiogramă de sensibilitate la ciprofloxacina, tratamentul se prelungește până la 21 zile.

Pentru a evita contactul nedorit al soluției reci cu urechea, se încălzește flaconul între mâini înainte de utilizare.

Se apleacă lateral capul, se instilează 3 picături și se menține capul aplecat câteva minute.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la ciprofloxacina, fluocinolon acetamid sau la oricare dintre excipienți.

Pacienți cu timpan perforat de etiologie infecțioasă sau traumatică.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Medicamentul este destinat exclusiv utilizării auriculare.

Ca măsură de precauție, se efectuează examen ORL-pentru a decela dacă există integritatea timpanului înainte de inițierea tratamentului.

În caz de afectare a timpanului, medicamentul ajunge în contact direct cu structurile urechii mijlocii, fiind la originea efectelor ireversibile de ototoxicitate (surditate, modificări ale echilibrului). OTOXICITATE VESTIBULARĂ ȘI AUDITIVĂ RAPORTATE LA MAI PUȚIN DE 1% DIN PACIENȚII TRATAȚI CU CIPROFLOXACINĂ.

Se limitează tratamentul la 7 zile. În absența unei ameliorări rapide sau în caz de recidivă trebuie adaptat tratamentul, eventual după un control bacteriologic.

Soluțiile auriculare nu se folosesc sub presiune.

OTOTIS conține clorură de benzalconiu este iritant și poate determina reacții adverse cutanate.

OTOTIS conține, de asemenea, propilenglicol poate provoca iritație cutanată.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu au fost efectuate studii adecvate și bine controlate la femeile gravide; se recomandă prudență la administrarea unei soluții otice cu ciprofloxacina la femeile gravide. Corticosteroizii prezintă, în general, efecte teratogene la animalele de laborator atunci când sunt administrați sistemic. Corticosteroizii mai puternici s-au dovedit a fi teratogeni și după aplicarea cutanată la animalele de laborator. Se recomandă prudență la administrarea unor produse care conțin ciprofloxacina și corticosteroizi la femeile gravide.

Ciprofloxacina (după administrare sistemică) se excretă în laptele matern. Corticosteroizii administrați sistemic se excretă în laptele matern și pot încetini creșterea. Nu se cunoaște dacă, după administrare otică, ciprofloxacina și corticosteroizii sunt excretați în laptele matern. Având în vedere posibilele efecte nedorite la copiii nou născuți, decizia de întrerupere a tratamentului sau alăptării trebuie luată pe baza importanței tratamentului cu OTOTIS pentru mamă dar și de dozele mici utilizate în tratamentul otic.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

OTOTIS nu are nici o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: prurit la locul de aplicare, arsuri la nivelul canalului auditiv.

Mai puțin frecvente: congestii ale urechii, otalgii și eritem la nivelul urechii.

Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente: perforații ale timpanului, otită micotică, otită furunculoasă externă/acutizarea otitei furunculoase externe

Rare: disconfort la nivelul urechii, hipoacuzie

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte rare: dermatită fungică, erupții cutanate, urticarie

Tulburări ale sistemului nervos

Rare : migrenă, cefalee

Infecții și infestări

Mai puțin frecvente: suprainfecții ale urechii, infecții micotice cutanate la nivelul urechii.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România.

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu există date privind supradozajul.

Supradozajul este puțin probabil în cazul administrării otice. Totuși, când se suspectează un supradozaj datorat unei utilizării de doze mai mari sau timp îndelungat, se întrerupe imediat tratamentul.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: {grupa}, codul ATC: S02CA05

Ciprofloxacină

Mecanism de acțiune:

Fiind un medicament din grupa fluorochinolonei antibacteriene, acțiunea bactericidă a ciprofloxacinii este rezultatul inhibării atât a topoisomerasei de tip II (ADN-giraza), cât și a topoisomerasei IV, necesară pentru replicarea, transcripția, repararea și recombinarea ADN-ului bacterian.

Relația FC/FD (farmacocinetică/farmacodinamie)

Eficacitatea depinde în principal de relația dintre concentrația serică maximă (C_{max}) și concentrația minimă inhibitorie (CMI) a ciprofloxacinii pentru un microorganism patogen și, respectiv, de relația dintre aria de sub curba concentrației plasmatice (ASC) și CMI.

Mecanism de rezistență:

Rezistența in vitro la ciprofloxacină se poate dezvolta prin mutații succesive la nivelul locului de legare al and-girazei cât și al topoisomerasei IV. Gradul obținut al rezistenței încrucișate între ciprofloxacină și alte fluorochinolone este variabil. Mutațiile unice pot să nu determine rezistență clinică, dar în general mutațiile multiple determină rezistență clinică la cele mai multe sau la toate substanțele active din clasa terapeutică.

Impermeabilitatea și/sau mecanismele de rezistență de tipul pompă de eflux ale substanței active pot avea un efect variabil asupra sensibilității la fluorochinolone, care depinde de proprietățile fizicochimice ale diferitelor substanțe active din cadrul clasei de medicamente și de afinitatea sistemelor de transport pentru fiecare substanță activă. Toate mecanismele de rezistență in vitro sunt frecvent observate în practica clinică. Mecanismele de rezistență care inactivează alte antibiotice, cum sunt barierele de permeabilitate (frecvente la *Pseudomonas aeruginosa*) și mecanismele de eflux pot afecta sensibilitatea la ciprofloxacină.

S-a raportat o rezistență mediată plasmidic, codificată prin genele qnr.

Spectrul activității antibacteriene:

Concentrațiile țintă separă tulpinile sensibile de cele cu sensibilitate intermediară iar acestea din urmă de tulpinile rezistente:

Recomandări EUCAST

Microorganismele	Sensibile	Rezistente
<i>Enterobacterii</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> și <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
Concentrații țintă nelegate de speciile microbiene*	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$

1 *Staphylococcus spp.*- concentrațiile țintă pentru ciprofloxacina sunt legate de terapia cu doze mari.

* Concentrațiile țintă nelegate de speciile microbiene au fost determinate în principal pe baza datelor FC/FD și sunt independente de distribuția CMI ale speciilor specifice. Ele trebuie utilizate numai la specii pentru care nu există concentrații țintă cu specific de specie, dar nu și la acele specii la care testarea sensibilității nu este recomandată.

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în funcție de timp pentru specii selecționate; este necesară posibilitatea accesului la informații locale cu privire la rezistență, în special când trebuie tratate infecții grave. Dacă este necesar, în cazul în care prevalența rezistenței la nivel local indică faptul că utilitatea medicamentului este discutabilă, cel puțin în anumite tipuri de infecții, se pot solicita recomandările unui expert.

Clasificarea speciilor relevante în funcție de sensibilitatea la ciprofloxacina (pentru speciile *Streptococcus* vezi pct. 4.4)

SPECII FRECVENT SENSIBILE
<u>Microorganismele aerobe Gram-pozitiv</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Microorganismele aerobe Gram-negativ</u> <i>Aeromonas spp.</i> <i>Brucella spp.</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella spp.</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella spp.</i> <i>Salmonella spp.</i> * <i>Shigella spp.</i> * <i>Vibrio spp.</i> <i>Yersinia pestis</i>
<u>Microorganismele anaerobe</u> <i>Mobiluncus</i> Alte microorganismele <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)

SPECII INCONSTANT SENSIBILE
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus spp.</i> (2)
<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ^{+*} <i>Campylobacter spp.</i> ^{+*} <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Microorganisme anaerobe</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium acnes</i>
MICROORGANISME CU REZISTENȚĂ ÎNNĂSCUTĂ
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Microorganisme anaerobe</u> <i>Cu excepția celor enumerate mai sus</i>
<u>Alte microorganisme</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
* Eficacitatea clinică a fost demonstrată pentru culturi microbiene sensibile în indicații clinice aprobate + Rata rezistenței ≥ 50% în una sau mai multe țări UE (\$): Sensibilitate naturală intermediară în absența mecanismelor de rezistență dobândită (1): S-au efectuat studii la animale la care s-au indus infecții experimentale prin inhalarea sporilor bacilului antraxului (<i>Bacillus anthracis</i>); aceste studii au arătat că tratamentul antibiotic început rapid după expunere previne apariția bolii, dacă tratamentul este efectuat până la scăderea numărului de spori din organism, sub doza de infectare. Utilizarea recomandată la om se bazează în principal pe sensibilitatea <i>in vitro</i> și pe datele experimentale la animale, precum și pe datele limitate la om. La adulți, o durată de tratament de două luni cu ciprofloxacina pe cale orală, în doză de 500 mg de două ori pe zi, este considerată eficientă în prevenirea infecțiilor cu antrax la om. Medicul curant trebuie să consulte documentele de referință naționale și/sau internaționale cu privire la tratamentul antraxului. (2): Vezi pct. 4.4

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Un studiu clinic de farmacocinetică, realizat pe 11 pacienți, a demonstrat că la administrarea topică a combinației ciprofloxacină/corticosteroid, concentrația ciprofloxacinei este de 640 ori mai mică decât la administrarea orală a 250 mg. Studiile clinice de farmacocinetică demonstrează că nivelul de expunere sistemică pentru ciprofloxacină, după administrarea topică este scăzut.

După administrarea topică, corticosteroidii pot fi absorbiți în cantități suficiente pentru a produce efecte sistemice. Absorbția sistemică poate fi influențată de numeroși factori: pansamente ocluzive, leziuni ale pielii sau aplicarea pe suprafețe întinse. Datele de literatură referitoare la absorbția sistemică a fluocinolonului acetonid, din soluții otice, arată că nu se realizează o absorbție sistemică în absența unei breșe timpanice.

Pe baza datelor de literatură referitoare la absorbția celor două substanțe active (ciprofloxacină și fluocinolon acetonid) din soluții otice se poate aprecia că absorbția realizată nu produce efecte sistemice notabile.

Metabolizare

Ciprofloxacina și corticosteroidii sunt în mare parte metabolizați în ficat și într-o mai mică măsură în rinichi.

Eliminare

Ciprofloxacina se elimină din organism în cea mai mare parte prin urină și într-o mică măsură prin fecale. Corticosteroidii sunt excretați prin urină.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu există date.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Propilenglicol,
Clorură de benzalconiu,
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După prima deschidere a flaconului: 28 zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

La temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din PEÎD de culoare alba, prevăzut cu picurător din PEJD, cu capac din PEÎD de culoare alba, care conține 10 ml picături auriculare, soluție.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SC TIS Farmaceutic SA
Str. Industriilor nr. 16, Sector 3, București, România
Tel/fax 021/256.30.88

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12438/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 12.2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.