

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cexidal 3 mg/ml + 0,25 mg/ml picături auriculare, soluție

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare mililitru de soluție conține ciprofloxacină 3 mg (sub formă de clorhidrat) și fluocinolon 0,25 mg (sub formă de acetamid).

Excipienți cu efect cunoscut:

metil parahidroxibenzoat (E218) 0,6 mg per ml.

propil parahidroxibenzoat (E216) 0,3 mg per ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături auriculare, soluție.

Soluție apoasă limpede incoloră sau ușor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cexidal este indicat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 luni și peste pentru tratamentul următoarelor

- Otită externă acută (OEA)
- Otită medie acută la pacienți cu timpanostomie cu tub (OMAT)

în caz de infecții cauzate de microorganisme sensibile la ciprofloxacină (vezi punctele 4.2, 4.4 și 5.1).

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale locale de utilizare a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și vârstnici

Otită externă acută și otită medie acută la pacienți cu timpanostomie cu tub: se instilează 6-8 picături în canalul auricular extern afectat, la interval de 12 ore, timp de 7 zile.

Nu s-au observat diferențe între vârstnici și adulți în ceea ce privește siguranța și eficacitatea.

Copii și adolescenți

Doza la adolescenți și copii cu vârsta de 6 luni și peste este similară cu cea recomandată la adulți, pentru ambele indicații.

Insuficiență renală/hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei.

Administrare auriculară.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Este recomandată încălzirea soluției înainte de utilizarea acesteia, ținând flaconul în mână timp de câteva minute. Acest lucru va evita disconfortul care poate rezulta din instilarea unei soluții reci în canalul auricular. Se recomandă ca pacientul să stea întins, cu urechea afectată îndreptată în sus, iar apoi picăturile să fie instilate, trăgând de câteva ori de pavilionul urechii. În cazul pacienților cu timpanostomie cu tub, tragusul trebuie pompat de 4 ori prin împingere spre interior, pentru a facilita pătrunderea picăturilor în urechea medie. Această poziție trebuie menținută pentru aproximativ 1 minut, pentru a facilita pătrunderea picăturilor în ureche.

A se repeta această manevră, dacă este necesar, pentru urechea cealaltă.

Pentru a preveni contaminarea picurătorului și în vederea limitării riscurilor bacteriene, se va avea grijă ca picurătorul flaconului să nu atingă pavilionul urechii sau canalul auditiv extern și zonele din jur sau alte suprafețe. A se păstra flaconul bine închis atunci când nu este utilizat. A se păstra flaconul până la finalizarea tratamentului.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active ciprofloxacină sau fluocinolon acetamid sau la orice alte medicamente antimicrobiene din grupa chinolonelor sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1.
- Infecții virale ale canalului auricular extern, inclusiv varicelă și infecții cu herpes simplex și infecții auriculare fungice.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Acest medicament este destinat numai administrării auriculare, și nu va fi administrat oftalmic, prin inhalare sau injectare. Acest medicament nu trebuie înghițit sau injectat.

Dacă otoreea persistă după un ciclu complet de tratament sau în cazul în care două sau mai multe episoade de otoree au loc în decurs de șase luni, este recomandată o evaluare suplimentară pentru a exclude o altă boală coexistentă, cum ar fi colesteatom, corp străin sau o tumoră. În cazul în care după tratament, persistă unele semne și simptome, sunt recomandate investigații suplimentare pentru reevaluarea bolii și tratamentul.

Administrarea Cexidal trebuie întreruptă la prima apariție a unei erupții cutanate sau a oricărui alt semn de hipersensibilitate. S-au raportat cazuri de reacții de hipersensibilitate gravă și, ocazional, letale (anafilactice), unele după administrarea primei doze, la pacienții tratați cu chinolone pe cale sistemică. Reacțiile grave acute de hipersensibilitate pot impune tratament de urgență.

Similar altor antibiotice, utilizarea acestui medicament poate cauza proliferarea microorganismelor rezistente, inclusiv tulpini bacteriene, levuri și ciuperci. În cazul în care se produce suprainfectarea, trebuie inițiat tratamentul adecvat.

Unii pacienți tratați cu chinolone pe cale sistemică au prezentat o sensibilizare a pielii la lumina solară, de intensitate moderată până la severă. Având în vedere locul de administrare, este puțin probabil ca acest medicament să poată produce reacții fotoalergice.

Corticosteroidii pot reduce rezistența la infecții și pot favoriza apariția unor infecții bacteriene, virale, fungice sau pot masca semnele clinice ale unei infecții, împiedicând recunoașterea ineficacității antibioticului sau pot suprima reacțiile de hipersensibilitate la substanțele din compoziția acestui medicament.

Cexidal poate provoca reacții alergice (chiar întârziate), deoarece conține metil parahidroxibenzoat și propil parahidroxibenzoat (vezi pct. 4.8).

Tulburări de vedere

Tulburările de vedere pot apărea în cazul utilizării sistemice și topice de corticosteroidi. Dacă pacientul se prezintă cu simptome cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea sa la un oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, precum corioretinopatia centrală seroasă (CRSC), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroidi.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Cexidal nu au fost stabilite la copii cu vârsta mai mică de 6 luni. În circumstanțe excepționale, tratamentul cu Cexidal ar putea fi utilizat la acest subgrup, după o evaluare foarte atentă a raportului beneficiu / risc de către medicul curant, luând în considerare faptul că, deși nu există probleme de siguranță cunoscute sau diferențe în procesul de boală pentru a împiedica utilizarea la acești copii, experiența clinică este insuficientă în cadrul acestor subgrupuri specifice ale populației pediatrie.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii de interacțiune cu Cexidal. Cu toate acestea, din cauza valorilor concentrațiilor plasmatice neglijabile anticipate după administrarea auriculară (vezi punctul 5.2), este puțin probabil ca ciprofloxacina sau fluocinololul să prezinte o interacțiune sistemică semnificativă din punct de vedere clinic cu alte medicamente.

S-a demonstrat că administrarea sistemică a unor chinolone sporește efectele anticoagulantelor cu administrare orală, cum sunt warfarina și derivații acesteia, iar utilizarea la pacienții tratați concomitent cu ciclosporină a fost asociată cu creșteri tranzitorii ale creatininei serice.

Administrarea orală de ciprofloxacina inhibă izoenzimele CYP3A4 și CYP1A2 ale citocromului P450 și modifică metabolizarea compușilor metilxantinici (cafeină, teofilină). După administrarea topică, auriculară de Cexidal, concentrațiile plasmatice ale ciprofloxacinei sunt mici, și este puțin probabil ca o interacțiune cu medicamente administrate concomitent care implică metabolizarea la nivelul citocromului P450 ar duce la modificări semnificative clinic ale concentrațiilor plasmatice ale compușilor metilxantinici.

Nu se recomandă utilizarea concomitentă a altor medicamente cu administrare auriculară. În cazul în care trebuie administrat mai mult de un medicament pe această cale, se recomandă administrarea separată.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele disponibile privind administrarea de ciprofloxacina la femeile gravide nu indică prezența malformațiilor sau toxicității fetale sau neonatale. Întrucât expunerea sistemică la ciprofloxacina este foarte scăzută, nu se anticipează efecte asupra fătului.

S-a evidențiat faptul că atunci când sunt administrați sistemic, în doze relativ reduse, corticosteroidii au un efect teratogen la animale.

La animale, s-a evidențiat faptul că unii corticosteroidi au un efect teratogen după administrarea cutanată.

Nu există studii adecvate și bine controlate la femeile gravide cu privire la efectele teratogene ale fluocinolonului acetonid.

Înainte de administrarea medicamentului, se recomandă o evaluare a beneficiilor tratamentului, care trebuie să depășească riscul posibil.

Alăptarea

Ciprofloxacina se excretă în laptele matern. Întrucât expunerea sistemică la ciprofloxacina este foarte scăzută, nu se anticipează efecte asupra copiilor alăptați.

Corticosteroidii administrați sistemic apar în laptele uman și pot suprima creșterea, pot interfera cu producerea endogenă de corticosteroizi sau pot cauza alte reacții adverse.

Nu se știe dacă administrarea topică a corticosteroidilor poate duce la o absorbție sistemică suficientă pentru a induce prezența de cantități detectabile în laptele uman.

Se recomandă prudență la administrarea de Cexadil la femeile care alăptează.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii la animale pentru a evalua efectul Cexidal asupra fertilității.

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

Având în vedere calea de administrare, precum și condițiile de utilizare, acest medicament nu are nicio influență asupra capacității de a conduce și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul în format tabelar a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse menționate în tabelul de mai jos au fost observate în studiile clinice sau în experiența de după punerea pe piață. Ele sunt prezentate pe clase de aparate, sisteme și organe și clasificate în funcție de frecvență, utilizând 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 ($< 1/10000$) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Termenul preferat MedDRA
Infecții și infestări	<u>Mai puțin frecvente:</u> candidoză, infecții fungice la nivelul urechii, otită medie controlaterală
Tulburări ale sistemului nervos	<u>Frecvente:</u> disgeuzie <u>Mai puțin frecvente:</u> parestezii (furnicături la nivel auricular), amețeli, cefalee, tendință de a plânge
Tulburări acustice și vestibulare	<u>Frecvente:</u> dureri, disconfort, prurit la nivel auricular <u>Mai puțin frecvente:</u> hipoacuzie, tinitus, otoree, congestie la nivelul urechii, tulburări ale membranei timpanice, edem auricular
Tulburări vizuale	<u>Cu frecvență necunoscută:</u> vedere încetșoșată (vezi, de asemenea, pct. 4.4)
Tulburări vasculare	<u>Mai puțin frecvente:</u> eritem facial
Tulburări gastro-intestinale	<u>Mai puțin frecvente:</u> vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<u>Mai puțin frecvente:</u> exfoliere a pielii, erupții cutanate eritematoase, erupții cutanate, țesut de granulație
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<u>Mai puțin frecvente:</u> iritabilitate, oboseală

Investigații diagnostice	<u>Mai puțin frecvente:</u> formare de reziduuri ale medicamentului la nivelul urechii
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	<u>Mai puțin frecvente:</u> ocluzie la nivelul unor dispozitive (obstrucție a tubului de timpanostomă)
Tulburări ale sistemului imunitar	<u>Cu frecvență necunoscută:</u> reacție alergică

Descrierea reacțiilor adverse selectate

La pacienții tratați cu chinolone administrate pe cale sistemică au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave și ocazional letale (reacții anafilactice), unele după prima doză. Unele reacții au fost însoțite de colaps cardiovascular, pierdere a conștienței, angioedem (inclusiv edem laringian, edem faringian sau edem facial), obstrucție a căilor aeriene, dispnee, urticarie și prurit.

La pacienții tratați cu fluorochinolone cu administrare sistemică au fost raportate rupturi de tendon la nivelul umărului, mâinii, rupturi ale tendonului lui Achile sau ale altor tendoane, care au necesitat intervenții chirurgicale sau au dus la invaliditate prelungită. Studiile și experiența de după punerea pe piață cu fluorochinolone cu administrare sistemică indică faptul că riscul de apariție a acestor rupturi poate fi crescut la pacienții tratați cu corticosteroizi, în special pacienții vârstnici și în cazul în care tendoanele, inclusiv tendonul lui Achile, sunt supuse la solicitări mari. Până în prezent, datele clinice și de după punerea pe piață nu au demonstrat o asociere clară între administrarea auriculară de ciprofloxacina și aceste reacții adverse musculo-scheletice și la nivelul țesutului conjunctiv.

Copii și adolescenți

S-a dovedit faptul că Cexidal este sigur la adolescenți și copii cu vârsta de 6 luni sau peste.

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu a fost raportat niciun caz de supradozaj.

Datorită concentrațiilor plasmatice neglijabile observate după administrarea auriculară, este puțin probabil ca ciprofloxacina sau fluocinolonul acetonid administrate topic să determine efecte sistemice semnificative. Este puțin probabil să apară supradozajul acut, însă, în caz de supradozaj cronic sau de abuz, pot apărea semne de hipercorticism.

Capacitatea de susținere limitată a canalului auditiv pentru medicamentele cu administrare auriculară topică se opune, practic, supradozajului pe cale otică topică. Cu toate acestea, ingestia de Cexidal poate determina supradozaj sau terapie oto-topică pe termen lung poate produce supresia axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian (HHS). Cu toate că scăderea vitezei de creștere la copii și adolescenți și / sau supresia concentrațiilor plasmatice de cortizol poate fi mai pronunțată după supradozaj substanțial sau tratament prelungit (de exemplu câteva luni) cu Cexidal, efectul este de așteptat să fie tranzitoriu (zile sau săptămâni) și ușor reversibil, fără sechele pe termen lung.

În cazul în care medicamentul este înghițit accidental, tratamentul va include golirea stomacului prin inducerea vărsăturilor sau lavaj gastric, administrarea de cărbune activat și antiacide care conțin magneziu sau calciu.

Măsurile suplimentare se vor conforma indicațiilor clinice sau recomandărilor centrului național de toxicologie, în cazul în care există o astfel de instituție.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente otice: corticosteroizi și antiinfecțioase în combinație, codul ATC: S02CA05.

Fluocinolon acetonid

Fluocinolonul acetonid este un corticosteroid fluorurat de sinteză, cu proprietăți antiinflamatorii, antipruriginoase și vasoconstrictoare. Efectele antiinflamatorii incipiente ale corticosteroizilor cu administrare topică includ inhibarea mișcării și activității macrofagelor și leucocitelor în zona inflamată, prin inversarea dilatației și permeabilității vasculare. De asemenea, procesele inflamatorii ulterioare, cum sunt angiogeneza, depunerile de colagen, formarea de cheloide (cicatrici) sunt inhibitate de corticosteroizi.

Ciprofloxacina

Mecanism de acțiune

Ca medicament antibacterian fluorochinolon, acțiunea bactericidă a ciprofloxacinei rezultă din inhibarea topoizomerazei de tip II (ADN giraza) și topoizomerazei IV, necesare în replicarea, transcripția, repararea și recombinarea ADN-ului bacterian.

Mecanism de rezistență

Mutația la nivelul genelor care codifică țintele de atac ale ciprofloxacinei (gyr A, gyrN, parC, parE) reprezintă principalul mecanism de rezistență la ciprofloxacina al *P. aeruginosa*. Un alt mecanism de rezistență este descris prin supraexprimarea pompelor de eflux, în special a genei Mex (Multiple EffluX). Mutațiile unice nu au neapărat ca rezultat rezistența clinică, însă mutațiile multiple duc, în general, la rezistența clinică. Cu toate acestea, când administrarea se face local, se eliberează o concentrație mare de antibiotic, care este întotdeauna cu mult peste CMI a microorganismelor relevante. Acest lucru face ca apariția rezistenței bacteriene să fie extrem de improbabilă. Posibilitatea apariției rezistenței pare a fi mult mai redusă atunci când sunt utilizate căile de administrare locală, în comparație cu medicamentele administrate sistemic.

Valori critice

Pentru majoritatea substanțelor cu administrare topică există date farmacologice limitate și nu există date referitoare la rezultatul tratamentului. Din acest motiv, EUCAST propune ca aceste valori-limită epidemiologice (ECOFFs) să fie folosite pentru a indica sensibilitatea la substanțele cu administrare topică.

Valorile critice clinice conform EUCAST pentru ciprofloxacina

Microorganisme	Sensibile (S)	Rezistente (R)
<i>Specii de Staphylococcus</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R \geq 1 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$S \leq 0,125 \text{ mg/l}$	$R \geq 2 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenza</i> și <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R \geq 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Specii de Pseudomonas</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R \geq 1 \text{ mg/l}$

Prevalența rezistenței poate varia în funcție de zona geografică și de condițiile climatice pentru microorganismele selectate. Trebuie să fie disponibile informații locale privind rezistența, în special în cazul infecțiilor grave. Aceste informații sunt oferite cu titlu orientativ în ce privește probabilitatea sensibilității microorganismelor la acest antibiotic.

Tabelul de mai jos prezintă cazurile în care s-a observat variația modelelor de rezistență în Uniunea Europeană:

Otită medie acută la pacienții cu timpanostomie cu tub (OMAT)

SPECII FRECVENT SENSIBILE
Microorganismele aerobe Gram-pozitiv <i>Staphylococcus aureus</i> (sensibil la meticilină) <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Microorganismele aerobe Gram-negativ <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
SPECII LA CARE REZISTENȚA DOBÂNDITĂ POATE FI O PROBLEMĂ
Microorganismele aerobe Gram-pozitiv <i>Staphylococcus aureus</i> # (rezistent la meticilină)

Otită externă acută (OEA)

SPECII FRECVENT susceptibile
Microorganismele aerobe Gram-pozitiv <i>Staphylococcus aureus</i> (rezistent la meticilină)
Microorganismele aerobe Gram-negativ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
SPECII PENTRU CARE REZISTENȚA DOBÂNDITĂ POATE FI O PROBLEMĂ
Microorganismele aerobe Gram-pozitiv <i>Staphylococcus aureus</i> (rezistent la meticilină)

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Administrare auriculară

Au fost prelevate probe de sânge în două studii efectuate pentru indicația de OMAT pentru a determina concentrațiile plasmatiche ale ciprofloxacinei și/sau fluocinolonului acetonid. Analiza farmacocinetică nu a evidențiat prezența substanțelor active sau a detectat concentrații plasmatiche neglijabile ale substanțelor active, demonstrând că este puțin probabil ca administrarea auriculară de

Cexidal să inducă concentrații plasmatice de ciprofloxacina și/sau fluocinolon acetonid relevante din punct de vedere farmacocinetic sau clinic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea ciprofloxacinei a fost studiată în profunzime. Studiile la animale nu au evidențiat efecte nocive directe sau indirecte asupra funcției de reproducere. În studiile clinice efectuate la om și în studiile preclinice au fost descrise reacții adverse asupra sistemului nervos central, precum și potențialul de a afecta cartilajul și tendoanele. La animalele tinere și la cele aflate în perioada prenatală expuse la chinolone, s-au observat efecte asupra cartilajelor imature. Totuși, aceste efecte toxice au fost observate după administrarea pe cale orală sau IV, la doze care nu pot fi obținute după administrarea auriculară.

Datele non-clinice au indicat o posibilă ototoxicitate și o toxicitate sistemică scăzută după administrarea intratimpanică a a combinației fluocinolon acetonid 0,025% plus ciprofloxacina 0,3%. Utilizarea ototopică a acestui produs poate fi efectuată în siguranță, fără riscul de pierdere a auzului la utilizarea clinică.

Substanța fluocinolon acetonid nu a indicat genotoxicitatea în testele de genotoxicitate obișnuite.

Studiile pe animale pe termen lung nu au fost efectuate pentru a evalua potențialul carcinogen al substanței fluocinolon acetonid.

Corticosteroidii sunt în general teratogeni la animalele de laborator atunci când sunt administrate sistemic în doze relativ scăzute. Corticosteroidii mai puternici s-au dovedit a fi teratogeni după aplicarea pe piele la animalele de laborator, însă nu există studii corespunzătoare și bine controlate în ceea ce privește toxicitatea fluocinolon acetonid asupra dezvoltării și sistemului reproducător.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Metil parahidroxibenzoat (E218)

Propil parahidroxibenzoat (E216)

Povidonă K90 F

Dietilenglicol monoetil eter

Glycereth-26 (compus al glicerinei cu etilenoxid)

Acid clorhidric 1N și/sau hidroxid de sodiu 1N (pentru ajustarea pH-ului)

Apă purificată.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

După prima deschidere: 1 lună

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

Odată deschis a se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cexidal este ambalat în flacoane albe din polietilenă, cu capacitatea de 10 ml, prevăzute cu un picurător din polietilenă potrivit pentru administrarea auriculară. Flacoanele sunt închise cu un capac din polietilenă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Laboratorios Salvat S.A.
C/ Gall, 30-36. 08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona)
Spania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9556/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației - Decembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2021