

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Otifix 1 mg/ml + 3 mg/ml gotas auriculares, suspensão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de suspensão contém 1 mg de dexametasona e 3 mg de ciprofloxacina (na forma de cloridrato mono-hidratado).

Uma gota (0,0282 ml de suspensão) contém aproximadamente 0,0282 mg de dexametasona e 0,0846 mg de ciprofloxacina (na forma de cloridrato mono-hidratado).

Excipientes com efeito conhecido:

Este medicamento contém 0,00282 mg de cloreto de benzalcónio em cada gota, que é equivalente a 0,1 mg por mililitro de suspensão.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Gotas auriculares, suspensão.

Suspensão homogénea branca a esbranquiçada livre de partículas visíveis.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Otifix é indicado para o tratamento das seguintes infeções em adultos, adolescentes e crianças (ver secção 4.2):

- Otite média aguda em doentes com tubos de timpanostomia (OMAT)
- Otite externa aguda (OEA)

Ver secção 5.1 para espécies geralmente suscetíveis.

Devem ser tidas em consideração as orientações oficiais sobre a utilização adequada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos e população idosa

A terapêutica recomendada é de quatro gotas no(s) ouvido(s) afetado(s), duas vezes por dia, durante 7 dias, de acordo com as diferentes instruções de administração para doentes com otite média aguda com tubos de timpanostomia e para doentes com otite externa aguda.

Não foram observadas diferenças globais na segurança e eficácia entre os doentes idosos e os restantes doentes adultos.

Doentes com compromisso hepático e renal

O compromisso hepático ou renal (ligeiro a moderado) não altera a farmacocinética da dexametasona ou da ciprofloxacina após administração sistémica.

Após a administração auricular tópica de gotas auriculares de dexametasona + ciprofloxacina, podem ser observados pequenos aumentos nas concentrações plasmáticas de dexametasona e ciprofloxacina em doentes com compromisso renal ou hepático grave. No entanto, uma vez que a exposição sistémica à dexametasona ou à ciprofloxacina é baixa após administração auricular tópica, qualquer aumento nas concentrações sistémicas devido a disfunção renal ou hepática resultará ainda num valor muito inferior às concentrações plasmáticas que são bem toleradas em crianças ou adultos após administração das doses recomendadas para as vias oral ou intravenosa.

Não é necessário ajustar a dose deste medicamento em doentes com disfunção renal ou hepática.

População pediátrica

Este medicamento demonstrou ser seguro e eficaz em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 meses para o tratamento da OMAT e com idade igual ou superior a 1 ano para o tratamento da OEA. (Ver secção 4.4 para utilização em crianças com menos de 6 meses para OMAT e em crianças com menos de 1 ano para OEA). Otifix pode ser utilizado na mesma dose aplicável a adultos (ver secção 5.2).

Modo de administração

Apenas para uso auricular.

Instruir os doentes para agitem bem o frasco antes da utilização. A suspensão deve ser aquecida segurando o frasco na mão durante alguns minutos para evitar tonturas, que podem resultar da administração de uma suspensão fria. O doente deve deitar-se com o ouvido afetado virado para cima e, em seguida, as gotas devem ser administradas puxando várias vezes a orelha. Nos doentes com otite média aguda com tubos de timpanostomia, o trago deve ser pressionado 5 vezes empurrando em direção ao interior, para facilitar a penetração das gotas no ouvido médio. Esta posição deve ser mantida durante cerca de 5 minutos para facilitar a penetração das gotas no ouvido. Repetir, se necessário, para o ouvido oposto.

Para evitar a contaminação da extremidade do conta-gotas, de modo a limitar o risco bacteriano, deve ter-se o cuidado de não tocar na orelha, no canal auditivo externo e áreas circundantes ou noutras superfícies com a extremidade do conta-gotas do frasco. Manter o frasco bem fechado quando não estiver a ser utilizado. Manter o frasco até à conclusão do tratamento.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas, a outras quinolonas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeções virais (ou seja, varicela, herpes simplex) e fúngicas auriculares.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Este medicamento destina-se apenas a uso auricular, não se destinando a uso oftálmico, inalação ou injeção. Se a otorreia persistir após um ciclo completo de tratamento, ou se ocorrerem dois ou mais episódios de otorreia num período de seis meses, recomenda-se uma avaliação mais detalhada para excluir uma condição subjacente, como colesteatoma, corpo estranho ou tumor.

Tal como acontece com outras preparações antibacterianas, a utilização prolongada deste medicamento pode resultar no crescimento excessivo de organismos não suscetíveis, incluindo estirpes bacterianas, leveduras e fungos. Se ocorrer uma superinfecção, deve interromper-se a utilização e iniciar-se terapêutica adequada. Se, após uma semana de tratamento, persistirem alguns sinais e sintomas, recomenda-se uma avaliação mais detalhada para reavaliar a doença e o tratamento.

Foram notificadas reações de hipersensibilidade (anafiláticas) graves e ocasionalmente fatais, algumas após a primeira dose, em doentes que receberam quinolonas sistémicas. Algumas reações foram acompanhadas de colapso cardiovascular, perda de consciência, angioedema (incluindo edema laríngeo, faríngeo ou facial), obstrução das vias respiratórias, dispneia, urticária e prurido. Este medicamento deve ser descontinuado ao primeiro aparecimento de uma erupção cutânea ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade. As reações de hipersensibilidade aguda graves podem exigir

tratamento de emergência imediato. O oxigénio e o controlo das vias respiratórias devem ser geridos conforme clinicamente indicado.

Pode ocorrer inflamação e rutura dos tendões com a terapêutica sistémica com fluoroquinolonas, incluindo a ciprofloxacina, particularmente em doentes idosos e nos que estão a ser tratados com corticosteroides.

Por conseguinte, o tratamento com Otifix deve ser descontinuado ao primeiro sinal de inflamação de tendões.

Os corticosteroides podem reduzir a resistência e ajudar no estabelecimento de infeções bacterianas, virais ou fúngicas e mascarar os sinais clínicos de uma infeção, impedindo o reconhecimento da ineficácia do antibiótico, ou podem suprimir reações de hipersensibilidade a substâncias presentes no medicamento.

Perturbações visuais

Podem ser notificadas perturbações visuais com a utilização sistémica e tópica de corticosteroides. Se um doente apresentar sintomas como visão turva ou outras perturbações visuais, deve ser considerado para encaminhamento para um oftalmologista para avaliação de possíveis causas que podem incluir cataratas, glaucoma ou doenças raras como a coriorretinopatia serosa central (CRSC), que foram notificadas após o uso de corticosteroides sistémicos e tópicos.

Otifix contém cloreto de benzalcónio.

O cloreto de benzalcónio pode irritar a pele.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de dexametasona + ciprofloxacina gotas auriculares, suspensão não foram estabelecidas em crianças com idade inferior a 6 meses na otite média aguda em doentes com tubos de timpanostomia e em crianças com idade inferior a 1 ano de idade na otite externa aguda. Sob circunstâncias excecionais, o tratamento com dexametasona + ciprofloxacina gotas auriculares, suspensão pode ser utilizado nesta subpopulação pediátrica após uma avaliação muito cuidadosa do risco-benefício pelo médico prescritor, tendo em conta que, embora não existam preocupações de segurança conhecidas ou diferenças no processo da doença que impeçam a utilização nestas crianças, a experiência clínica é insuficiente nestes subgrupos específicos da população pediátrica.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Após administração auricular tópica em doentes pediátricos com tubos de timpanostomia patentes, foram observadas concentrações plasmáticas baixas de ciprofloxacina ($\geq 0,50$ ng/ml em apenas 4 de 25 doentes) e de dexametasona ($\geq 0,05$ ng/ml em 14 de 24 doentes) 6 horas após a administração da dose. Conclui-se que as interações farmacocinéticas fármaco-fármaco clinicamente relevantes para a ciprofloxacina ou dexametasona através da ligação a proteínas, ou envolvendo o metabolismo do P450 com medicamentos concomitantes, são improváveis para ambos os compostos após a administração auricular tópica.

No entanto, foi demonstrado que a administração sistémica de algumas quinolonas aumenta os efeitos do anticoagulante oral varfarina e dos seus derivados e foi associada a elevações transitórias da creatinina sérica em doentes que receberam concomitantemente ciclosporina.

Foi demonstrado que a administração oral de ciprofloxacina inibe as isoenzimas do citocromo P450 CYP1A2 e CYP3A4 e altera o metabolismo dos compostos de metilxantina (cafeína, teofilina). Após a administração auricular tópica de dexametasona + ciprofloxacina, as concentrações plasmáticas de ciprofloxacina são baixas e é improvável que uma interação envolvendo o metabolismo do P450 com medicamentos concomitantes resulte em alterações clinicamente relevantes nos níveis plasmáticos de compostos de metilxantina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Uma vez que não foram realizados estudos de reprodução animal nem estudos adequados ou bem controlados em mulheres grávidas com a associação de dexametasona e ciprofloxacina, Otifix não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se claramente necessário e apenas se o potencial benefício justificar os possíveis riscos para o feto (ver secção 5.3).

Amamentação

A ciprofloxacina e os corticosteroides, como classe, aparecem no leite após administração oral. Não se sabe se a administração tópica em humanos pode resultar numa absorção sistémica suficiente para produzir quantidades detetáveis no leite materno. Não pode ser excluído o risco para o lactente. Recomenda-se especial precaução se este medicamento for administrado durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados em humanos disponíveis sobre o efeito de dexametasona + ciprofloxacina gotas auriculares, suspensão na fertilidade (ver também secção 5.3).

Estudos tópicos dérmicos em animais mostraram efeitos nos órgãos sexuais masculinos após a utilização prolongada de dexametasona em doses elevadas. Os estudos de reprodução realizados em ratos e murganhos com doses até seis vezes superiores à dose oral diária habitual em humanos não revelaram qualquer evidência de compromisso da fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Otifix sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em 5 estudos clínicos que envolveram 976 doentes, dexametasona + ciprofloxacina gotas auriculares, suspensão foi administrada duas vezes por dia. Isto incluiu 439 doentes que participaram em 3 estudos clínicos com otite média aguda com tubos de timpanostomia e 537 doentes que participaram em 2 estudos clínicos com otite externa aguda. Em nenhum dos estudos clínicos foram notificados efeitos indesejáveis graves, auriculares ou sistémicos, relacionados com dexametasona + ciprofloxacina gotas auriculares, suspensão. Nos ensaios clínicos, as reações adversas a fármaco mais frequentes foram otalgia e mal-estar do ouvido, ocorrendo em aproximadamente em 1% a 1,5% dos doentes.

Resumo tabelar das reações adversas

As reações adversas listadas na tabela abaixo foram observadas em estudos clínicos ou com experiência pós-comercialização. Encontram-se listadas por classes de sistemas de órgãos e classificadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) ou desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas
Infeções e infestações	<i>Pouco frequentes</i> : candidíase
Doenças do sistema imunitário	<i>Desconhecida</i> : hipersensibilidade
Doenças do sistema nervoso	<i>Pouco frequentes</i> : parestesia (formigueiro no ouvido), choro <i>Raros</i> : tonturas, cefaleias
Afeções oculares	<i>Desconhecida</i> : visão turva (ver secção 4.4.)
Afeções do ouvido e do labirinto	<i>Frequentes</i> : otalgia <i>Pouco frequentes</i> : otorreia, congestão do ouvido, mal-estar do ouvido, prurido do ouvido, infeção fúngica do ouvido

	<i>Raros</i> : hipoacusia, acufenos, presença de resíduos de medicamento <i>Desconhecida</i> : tumefação auricular
Vasculopatias	<i>Pouco frequentes</i> : afrontamento
Doenças gastrointestinais	<i>Pouco frequentes</i> : vômitos, disgeusia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<i>Pouco frequentes</i> : exfoliação cutânea
	<i>Raros</i> : erupção eritematosa
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<i>Pouco frequentes</i> : oclusão do dispositivo (obstrução do tubo de timpanostomia), irritabilidade, fadiga

Descrição de reações adversas selecionadas

As reações adversas notificadas com maior frequência nos 439 doentes com otite média aguda com tubos de timpanostomia foram otalgia (2,5%), mal-estar do ouvido (2,5%) e disgeusia (caracterizada por sentir o sabor do medicamento) (1,1%). Destes acontecimentos, apenas 1 doente interrompeu a terapêutica devido a uma ocorrência de mal-estar do ouvido.

A reação adversa mais frequentemente notificada nos 537 doentes com otite externa aguda foi prurido do ouvido (1,5%). Nenhum doente interrompeu a terapêutica devido à ocorrência de prurido do ouvido.

Foram notificadas reações de hipersensibilidade (anafílicas) graves e ocasionalmente fatais, algumas após a primeira dose, em doentes a receber terapêutica sistémica com quinolonas. Algumas reações foram acompanhadas por colapso cardiovascular, perda de consciência, angioedema (incluindo edema laríngeo, faríngeo ou facial), obstrução das vias respiratórias, dispneia, urticária e prurido.

O desenvolvimento de infeções secundárias ocorreu após a utilização de associações contendo corticosteroides ou antimicrobianos.

Foram notificadas ruturas dos tendões do ombro, da mão, de Aquiles ou outros que necessitaram de intervenção cirúrgica ou resultaram em incapacidade prolongada em doentes que receberam fluoroquinolonas sistémicas.

Os estudos e a experiência pós-comercialização com fluoroquinolonas sistémicas indicam que o risco destas ruturas pode estar aumentado em doentes tratados com corticosteroides, especialmente em doentes geriátricos e em tendões sujeitos a grande *stress*, incluindo o tendão de Aquiles. Até à data, os dados clínicos e de pós-comercialização não demonstraram uma associação clara entre a administração auricular de ciprofloxacina e estas reações adversas musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo.

População pediátrica

Dexametasona + ciprofloxacina gotas auriculares, suspensão demonstrou ser segura em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 meses para o tratamento de OMAT e com idade igual ou superior a 1 ano para o tratamento de OEA. Espera-se que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas nos doentes pediátricos sejam os mesmos que nos adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A capacidade limitada de retenção do canal auditivo para produtos auriculares tópicos praticamente exclui a sobredosagem por uso auricular. No entanto, ingestão por via oral de Otifix que resulte numa sobredosagem ou tratamento auricular tópico prolongado podem causar a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HPA). Embora a diminuição da velocidade de crescimento pediátrico e/ou a supressão das concentrações plasmáticas de cortisol possam ser mais pronunciadas após uma sobredosagem substancial ou um tratamento prolongado (por exemplo, vários meses) com Otifix, prevê-se que o efeito seja transitório (dias a semanas) e facilmente reversível, sem sequelas a longo prazo.

O tratamento da sobredosagem aguda é geralmente feito através de terapêutica de suporte e sistémica, e pode incluir inicialmente emese e lavagem gástrica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Classificação ATC:

Grupo farmacoterapêutico: 14.2 Produtos para aplicação no ouvido, código ATC: S02CA06

Mecanismo de ação

Estas gotas auriculares contêm a fluoroquinolona ciprofloxacina como o agente antibacteriano. A ação antibacteriana da ciprofloxacina resulta da inibição tanto da topoisomerase tipo II (ADN-girase), como da topoisomerase IV, necessárias para a replicação, transcrição, reparação e recombinação do ADN bacteriano.

O mecanismo de ação da dexametasona, um corticosteroide, não é totalmente conhecido. No entanto, sabe-se que os corticosteroides se ligam aos recetores no citoplasma, translocam-se para o núcleo, com subsequente ligação a elementos que respondem a corticosteroides em genes que respondem aos corticosteroides. Sabe-se que os corticosteroides aumentam a transcrição de proteínas anti-inflamatórias e inibem a expressão de vários genes inflamatórios. A dexametasona tem uma atividade anti-inflamatória que é aproximadamente 25 vezes mais potente do que a hidrocortisona.

Mecanismo de Resistência

A resistência *in vitro* à ciprofloxacina pode ser adquirida através de um processo faseado por mutação do local-alvo tanto na ADN girase, como na topoisomerase IV. O grau de resistência cruzada resultante entre a ciprofloxacina e outras fluoroquinolonas é variável. As mutações únicas podem não resultar em resistência clínica, mas as mutações múltiplas resultam geralmente em resistência clínica a muitas ou a todas as substâncias ativas da classe.

A impermeabilidade e/ou mecanismos de resistência da bomba de efluxo da substância ativa podem ter um efeito variável na suscetibilidade às fluoroquinolonas, que depende das propriedades físico-químicas das várias substâncias ativas da classe e da afinidade dos sistemas de transporte para cada substância ativa. Todos os mecanismos de resistência *in vitro* são frequentemente observados em casos clínicos isolados. Os mecanismos de resistência que inativam outros antibióticos, como as barreiras de permeabilidade (comuns em *Pseudomonas aeruginosa*) e os mecanismos de efluxo, podem afetar a suscetibilidade à ciprofloxacina. Foi notificada resistência mediada por plasmídeos codificada por genes *qnr*.

Breakpoints para testes de suscetibilidade

- Atualmente, os *breakpoints* da concentração mínima inibitória (CMI), tal como estabelecidos pelo Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST), têm em consideração as concentrações do fármaco que podem ser alcançadas sistemicamente após a administração oral ou intravenosa do antibiótico. Estes *breakpoints* suscetível/resistente (S/R em mg/l) são utilizados na prática laboratorial clínica quotidiana para prever a eficácia clínica. No entanto, quando a ciprofloxacina é utilizada por administração auricular, podem ser atingidas concentrações mais elevadas no ouvido e a atividade do fármaco pode ser influenciada pelas características físico-químicas neste local de administração. Os *breakpoints* EUCAST não são adequados para um antibiótico tópico, mas as recomendações que se seguem são consistentes para utilização geral.

Breakpoints S/R recomendados pelo EUCAST para ciprofloxacina (versão 10.0-2020.01.01)

Microrganismos	Suscetível (S)	Resistente (R)
Espécies de <i>Staphylococcus</i>	$S \leq 0,001 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$S \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,125 \text{ mg/l}$	$R > 0,125 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$S \leq 0,001 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/L}$

- A prevalência da resistência adquirida pode variar geograficamente e ao longo do tempo para espécies selecionadas, sendo desejável dispor de informações locais sobre a resistência, em especial no tratamento de infeções graves. Se necessário, deve procurar-se aconselhamento especializado quando a prevalência local de resistência for tal que a utilidade do agente antibacteriano em pelo menos algum tipo de infeções seja questionável.

Otite média aguda com tubos de timpanostomia (OMAT)

Espécies geralmente suscetíveis
Microrganismos aeróbios Gram-positivos: <i>Staphylococcus aureus</i> (suscetível à meticilina) <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Microrganismos aeróbios Gram-negativos: <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Espécies para as quais a resistência adquirida pode constituir um problema
Microrganismos aeróbios Gram-positivos: <i>Staphylococcus aureus</i> (resistente à meticilina)

Otite Externa Aguda (OEA)

Espécies geralmente suscetíveis
Microrganismos aeróbios Gram-positivos: <i>Staphylococcus aureus</i> (suscetível à meticilina)
Microrganismos aeróbios Gram-negativos: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Espécies para as quais a resistência adquirida pode constituir um problema

Microrganismos aeróbios Gram-positivos: <i>Staphylococcus aureus</i> (resistente à meticilina)

As informações acima baseiam-se em estudos de vigilância microbiológica realizados em vários locais na Europa e em dados obtidos em estudos clínicos norte-americanos e canadenses.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Ciprofloxacina

Absorção

Os níveis plasmáticos de ciprofloxacina são muito baixos após administração de doses auriculares tópicas de dexametasona + ciprofloxacina 1 mg/ml + 3 mg/ml gotas auriculares, suspensão em doentes pediátricos. Após a administração de 4 gotas em cada ouvido (equivalentes a uma dose total de 0,84 mg de ciprofloxacina), as concentrações máximas ($C_{\text{máx}}$) de ciprofloxacina foram atingidas no espaço de uma hora e variaram entre menos de 0,50 ng/ml e 3,45 ng/ml, com uma $C_{\text{máx}}$ média de 1,33 ng/ml. Após a $C_{\text{máx}}$, a ciprofloxacina é eliminada do plasma com uma semivida de aproximadamente 3 horas, semelhante à de indivíduos adultos após doses orais.

Distribuição

Os estudos de distribuição tecidual em animais mostram que a ciprofloxacina se distribui por todos os principais órgãos e tecidos. As concentrações mais elevadas encontram-se normalmente no fígado e nos rins. No cérebro, tecido adiposo e ossos encontram-se concentrações baixas. O aumento da dose resulta num aumento proporcional das concentrações nos tecidos. A distribuição e a eliminação da radioatividade são semelhantes após administrações únicas e repetidas. A ciprofloxacina não se liga extensivamente às proteínas plasmáticas. Em ratos e macacos, a percentagem de ligação é de cerca de 20 a 40% e é constante num intervalo de concentração de 0,02 a 2,0 µg/ml.

A ciprofloxacina distribui-se no leite de ratos fêmeas lactantes. A radioatividade no leite está principalmente associada ao fármaco original inalterado. Em ratos fêmeas grávidas às quais foi administrado ^{14}C -ciprofloxacina, a radioatividade distribui-se para o feto, mas a níveis inferiores aos observados no plasma materno.

Biotransformação

O metabolismo da ciprofloxacina é semelhante em ratos, macacos e humanos. A ciprofloxacina não é extensivamente metabolizada e é eliminada principalmente como fármaco inalterado na urina. O metabolismo conduz a metabolitos com uma atividade microbiológica substancialmente inferior à do fármaco original. Em estudos *in vitro* com microsomas hepáticos de ratos e humanos, a ciprofloxacina inibe a biotransformação pelas famílias CYP1A e CYP3A do P450. Foram demonstradas interações medicamentosas para alguns medicamentos específicos após a coadministração com ciprofloxacina por via intravenosa e oral. Algumas destas interações têm sido associadas à capacidade da ciprofloxacina para inibir a biotransformação mediada pelas isoenzimas CYP1A e CYP3A P450.

Eliminação

A ciprofloxacina é excretada na urina, nas fezes e na bÍlis. Em ratos, após uma dose intravenosa, 51% é recuperada na urina e 47% é recuperada nas fezes. Em macacos e em humanos, a excreção urinária é a principal via de eliminação. Não há indicação de circulação entero-hepática relevante no rato.

População pediátrica

Após uma dose única bilateral de 4 gotas por ouvido (8 gotas por administração) de dexametasona + ciprofloxacina em 25 doentes pediátricos, a $C_{\text{máx}}$ plasmática média da ciprofloxacina foi de $1,33 \pm 0,96$ ng/ml. Posteriormente, as concentrações de ciprofloxacina diminuíram e não eram quantificáveis ($< 0,50$ ng/ml) em 21 doentes 6 horas após a dose, indicando uma baixa exposição sistémica. A $C_{\text{máx}}$ média da ciprofloxacina (1,33 ng/ml) foi ~ 570 vezes inferior à $C_{\text{máx}}$ média de 760 ng/ml registada após uma dose oral terapêutica de 250 mg de ciprofloxacina em indivíduos adultos. O $t_{1/2}$ médio da ciprofloxacina foi de aproximadamente 3 horas e foi semelhante ao registado em indivíduos adultos após administração oral. A exposição sistémica à ciprofloxacina observada em estudos clínicos após a

administração auricular tópica de dexametasona + ciprofloxacina representa o máximo em doentes pediátricos com OMAT devido à presença de tubos de timpanostomia patentes sem otorreia. Não se espera que a exposição sistêmica à ciprofloxacina em doentes com OEA após a administração auricular tópica de Otifix seja tão elevada como a observada em doentes pediátricos com tubos de timpanostomia, devido à menor biodisponibilidade dos medicamentos tópicos através de uma membrana timpânica intacta.

Dexametasona

Absorção

Os níveis plasmáticos de dexametasona são muito baixos após doses auriculares tópicas de dexametasona + ciprofloxacina 1 mg/ml + 3 mg/ml gotas auriculares, suspensão em doentes pediátricos. Após 4 gotas em cada ouvido (equivalentes a uma dose total de 0,28 mg de dexametasona), as concentrações máximas ($C_{\text{máx}}$) de dexametasona foram atingidas no espaço de uma hora, com uma $C_{\text{máx}}$ média de 0,09 ng/ml. Após a $C_{\text{máx}}$, a dexametasona é eliminada do plasma com uma semivida de aproximadamente 4 horas, semelhante à de indivíduos adultos após doses orais.

Distribuição

O volume médio de distribuição em humanos foi registrado como sendo de 0,576 a 1,15 l/kg. Nos animais, os corticosteroides, como classe, distribuem-se pelos músculos, fígado, pele, intestino e rins. Em ratos fêmeas grávidas, a dexametasona atravessa a placenta, mas os níveis plasmáticos fetais são inferiores aos níveis maternos. A dexametasona também se distribui no leite materno, mas em pequena quantidade. A ligação à albumina sérica é de aproximadamente 77 a 84%.

Biotransformação

A principal via de eliminação da dexametasona é o metabolismo hepático. Aproximadamente 60% da dose em humanos é encontrada na urina como 6-(beta)-hidroxidexametasona, sendo a 6-(beta)-hidroxi-20-di-hidrodexametasona também identificada como um metabolito urinário significativo. A dexametasona não metabolizada não é encontrada na urina. A principal isoenzima P450 responsável pela biotransformação da dexametasona é a CYP3A4. A depuração da dexametasona em humanos é de 0,111 a 0,225 l/h/kg. A semivida de eliminação é de cerca de 3 a 4,7 horas em humanos. O metabolismo da dexametasona é induzido por anticonvulsivantes e inibido pela isoniazida e pelo potente inibidor do P450 CYP3A4 itraconazol.

População pediátrica

Após uma dose única bilateral de 4 gotas por ouvido (8 gotas por administração) de dexametasona + ciprofloxacina em 24 doentes pediátricos, a $C_{\text{máx}}$ média da dexametasona no plasma foi de $0,90 \pm 1,04$ ng/ml. Posteriormente, as concentrações de dexametasona diminuíram e não eram quantificáveis ($< 0,05$ ng/ml) em 10 doentes 6 horas após a dose, indicando uma baixa exposição sistêmica. A $C_{\text{máx}}$ média da dexametasona (0,90 ng/ml) foi ~ 8,8 vezes inferior à $C_{\text{máx}}$ média de 7,9 ng/ml registrada após uma dose oral terapêutica de 0,5 mg de dexametasona em indivíduos adultos. O $t_{1/2}$ médio da dexametasona foi de aproximadamente 4 horas e foi semelhante ao registrado em indivíduos adultos após administração oral. A exposição sistêmica à dexametasona observada em estudos clínicos após a administração auricular tópica de dexametasona + ciprofloxacina representa o máximo em doentes pediátricos com OMAT devido à presença de tubos de timpanostomia patentes sem otorreia. Não se espera que a exposição sistêmica à dexametasona em doentes com OEA após a administração auricular tópica de dexametasona + ciprofloxacina seja tão elevada como a observada em doentes pediátricos com tubos de timpanostomia, devido à menor biodisponibilidade dos medicamentos tópicos através de uma membrana timpânica intacta.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida.

Não há evidências de que a administração auricular tópica de dexametasona + ciprofloxacina tenha qualquer efeito nas articulações que suportam peso, embora a administração oral de algumas quinolonas tenha demonstrado causar artropatia em animais imaturos.

Porquinhos-da-Índia tratados com gotas auriculares de dexametasona + ciprofloxacina no ouvido médio durante um mês não apresentaram alterações estruturais ou funcionais das células ciliadas da cóclea relacionadas com o fármaco, nem lesões nos ossículos.

Potencial mutagénico e carcinogénico

Os dados disponíveis de testes toxicológicos genéticos com dexametasona e ciprofloxacina não revelaram evidências de um potencial mutagénico biologicamente relevante para a aplicação auricular tópica de dexametasona + ciprofloxacina gotas auriculares, suspensão.

Não foram realizados estudos a longo prazo com dexametasona + ciprofloxacina gotas auriculares, suspensão para avaliar o potencial carcinogénico.

Toxicidade reprodutiva

Estudos dermatológicos tópicos em animais mostraram efeitos nos órgãos sexuais masculinos após a utilização prolongada de dexametasona em doses muito superiores às resultantes da utilização de dexametasona + ciprofloxacina gotas auriculares, suspensão. Os estudos de reprodução realizados em ratos e murganhos com doses até seis vezes superiores à dose oral diária habitual em humanos não revelaram qualquer indício de compromisso da fertilidade ou de danos para o feto devidos à ciprofloxacina.

Após a administração intravenosa de doses até 20 mg/kg, não se verificou qualquer toxicidade materna no coelho e não se observou qualquer embriotoxicidade ou teratogenicidade. Os corticosteroides são geralmente teratogénicos em animais de laboratório quando administrados por via sistémica em doses relativamente baixas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Hidroxietilcelulose
Solução de cloreto de benzalcónio
Tiloxapol
Edetato dissódico di-hidratado
Cloreto de sódio
Acetato de sódio tri-hidratado (E 262)
Ácido acético glacial (E 260)
Ácido bórico
Hidróxido de sódio (E 524)
Ácido clorídrico (1M) (E 507)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos
Após a primeira abertura: 4 semanas

6.4 Precauções especiais de conservação

Não congelar. Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco conta-gotas de LDPE de 10 ml com uma tampa conta-gotas de LDPE sob uma tampa de rosca de HDPE, contendo 5 ml de suspensão.

Tamanho da embalagem: 1 frasco de 5 ml.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

DAVI II - Farmacêutica, S.A.
Estrada Consiglieri Pedroso, nº 69-B, Queluz de Baixo
2730-055 - Barcarena
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo nº XXXXXXXX no INFARMED, I.P. – 1 frasco de 5 ml

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO