

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CILODEX® 3 mg/ml / 1 mg/ml Ohrentropfen, Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Suspension enthält 3 mg Ciprofloxacin (als Hydrochlorid) und 1 mg Dexamethason.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml Suspension enthält 0,10 mg Benzalkoniumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Ohrentropfen, Suspension.

Weiß bis weißliche, gleichmäßige Suspension (pH 4,3–4,8).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

CILODEX ist für die Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern indiziert (siehe Abschnitt 4.2). Zur Auflistung in der Regel empfindlicher Spezies siehe Abschnitt 5.1.

- Akute Mittelohrentzündung (Otitis media) bei Patienten mit Paukenröhrchen (AOMT)
- Akute Otitis des äußeren Gehörgangs (Otitis externa, AOE)

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch antibakterieller Wirkstoffe sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und ältere Patienten

2-mal täglich 7 Tage lang vier Tropfen in das betroffene Ohr (die betroffenen Ohren) einträufeln, entsprechend der unterschiedlichen Anweisungen für Patienten mit akuter Otitis media mit Paukenröhrchen und Patienten mit akuter Otitis externa.

Unbedenklichkeit und Wirksamkeit sind bei älteren Menschen und sonstigen Erwachsenen gleich.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel hat sich bei pädiatrischen Patienten ab 6 Monaten für die Behandlung von AOMT und ab 1 Jahr zur Behandlung von AOE als sicher und wirksam erwiesen (bezüglich der Anwendung bei Kindern jünger als 6 Monate bei AOMT und jünger als 1 Jahr bei AOE siehe Abschnitt 4.4). CILODEX kann wie bei Erwachsenen dosiert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Eine eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion (leicht bis mittelschwer) ändert die Pharmakokinetik von Ciprofloxacin oder Dexamethason nach systemischer Verabreichung nicht.

Nach topischer Gabe von CILODEX können bei Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen geringfügig erhöhte Plasmakonzentrationen von Ciprofloxacin und Dexamethason auftreten. Da

jedoch die systemische Exposition gegenüber Ciprofloxacin oder Dexamethason nach Anwendung am Ohr niedrig ist, läge eine Erhöhung der systemischen Konzentrationen durch Nieren- oder Leberfunktionsstörungen immer noch deutlich unter den Plasmakonzentrationen, die von Kindern oder Erwachsenen nach oraler oder intravenöser Gabe in den empfohlenen Dosierungen gut verträglich sind.

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht erforderlich.

Art der Anwendung

Nur zur Anwendung am Ohr.

Weisen Sie die Patienten an, die Flasche vor Gebrauch gut zu schütteln. Die Suspension sollte angewärmt werden, indem die Flasche für einige Minuten in der Hand gehalten wird, um beim Patienten Schwindel zu vermeiden, der durch die Einträufelung einer kalten Suspension verursacht werden könnte. Der Patient sollte mit dem betroffenen Ohr nach oben liegen. Dann sollten die Tropfen appliziert werden, indem mehrmals an der Ohrmuschel gezogen wird. Bei Patienten mit akuter Otitis media mit Paukenröhrchen sollte der Tragus 5-mal nach innen gedrückt werden, um die Passage der Tropfen in das Mittelohr zu ermöglichen. Diese Position sollte etwa 5 Minuten beibehalten werden, um das Eindringen der Tropfen in das Ohr zu erleichtern. Wenn nötig, ist die Prozedur an dem anderen Ohr zu wiederholen.

Um eine Verunreinigung der Tropferspitze zu vermeiden und damit die Risiken bakterieller Infektionen zu begrenzen, muss sorgfältig darauf geachtet werden, dass die Ohrmuschel, der Gehörgang sowie die Umgebung oder andere Oberflächen nicht mit der Tropferspitze der Flasche berührt werden. Nach Gebrauch ist die Flasche gut zu verschließen. Die Flasche sollte bis zum Ende der Behandlung aufbewahrt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Ciprofloxacin, andere Chinolone, Dexamethason oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Infektionen des Ohres durch Viren (z.B. Varizellen, Herpes simplex) und Pilze.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dieses Arzneimittel ist ausschließlich für die Anwendung am Ohr bestimmt; nicht zur Anwendung am Auge, als Inhalation oder Injektion.

Wenn die Otorrhoe auch nach einem vollständigen Behandlungszyklus weiter andauert oder zwei oder mehr Otorrhoeepisoden innerhalb von sechs Monaten auftreten, wird eine weitere Abklärung empfohlen, um eine zugrunde liegende Erkrankung wie Cholesteatom, Fremdkörper oder einen Tumor auszuschließen.

Wie bei anderen antibakteriellen Präparaten kann die Langzeitanwendung dieses Arzneimittels zu einem übermäßigen Wachstum unempfindlicher Organismen einschließlich

Bakterienstämmen, Hefen und Pilzen führen. Bei Superinfektion sollte die Anwendung abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Wenn nach einer Behandlungswoche die Anzeichen und Symptome persistieren, wird eine weitere Abklärung empfohlen, um die Diagnose und die Behandlung zu überprüfen.

Nach der systemischen Gabe von Chinolonen sind bei Patienten schwerwiegende und in Einzelfällen tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxien) berichtet worden, in manchen Fällen bereits nach der ersten Anwendung. Manche Reaktionen waren begleitet von kardiovaskulärem Kollaps, Bewusstlosigkeit, Angioödem (einschließlich laryngealer, pharyngealer oder faszialer Ödeme), Atemwegsobstruktion, Dyspnoe, Urtikaria und Juckreiz. Dieses Arzneimittel sollte beim ersten Auftreten von Hautausschlag oder anderer Zeichen einer Überempfindlichkeit abgesetzt werden. Schwerwiegende akute Überempfindlichkeitsreaktionen können eine sofortige Notfallbehandlung erfordern. Wenn klinisch erforderlich, sollte Sauerstoff verabreicht und die Luftwege freigehalten werden.

Unter systemischer Fluorchinolonthherapie, einschließlich Ciprofloxacin, können Entzündung und Rupturen der Sehnen auftreten, insbesondere bei älteren Patienten und solchen, die mit Kortikosteroiden behandelt werden. Bei den ersten Anzeichen einer Sehnenentzündung sollte die Behandlung mit Cilodex abgebrochen werden.

Kortikosteroide können die Widerstandsfähigkeit bei bakteriellen, viralen oder Pilzinfektionen herabsetzen bzw. zu deren Ausbreitung beitragen und die klinischen Anzeichen einer Infektion maskieren. Ein Erkennen der Unwirksamkeit des Antibiotikums wird dadurch möglicherweise verhindert, und Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Bestandteile des Arzneimittels können abgeschwächt sein.

Dieses Arzneimittel enthält Benzalkoniumchlorid, ein bekanntes Reizmittel, das lokale Hautreizungen hervorrufen kann.

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit von CILODEX sind für die Behandlung der AOMT bei pädiatrischen Patienten unter 6 Monaten und für die Behandlung der AOE bei Kindern unter 1 Jahr nicht bewiesen. In Ausnahmefällen kann CILODEX in dieser pädiatrischen Sub-Population nach einer sehr sorgfältigen Nutzen-/Risikoabschätzung durch den behandelnden Arzt eingesetzt werden. Obwohl keine Sicherheitsbedenken oder Unterschiede im Krankheitsverlauf bekannt sind, die gegen eine Behandlung dieser Kinder sprechen würden, ist die klinische Erfahrung mit diesen pädiatrischen Untergruppen unzureichend.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Nach topischer Anwendung am Ohr bei pädiatrischen Patienten mit Paukenröhrchen wurden 6 Stunden nach der Anwendung

niedrige Plasmakonzentrationen für Ciprofloxacin ($\geq 0,50$ ng/ml bei nur 4 von 25 Patienten) und für Dexamethason ($\geq 0,05$ ng/ml bei 14 von 24 Patienten) beobachtet. Klinisch relevante pharmakokinetische Wirkstoffwechselwirkungen via Proteinbindung oder unter Beteiligung des P450-Metabolismus von Begleitmedikationen werden für beide Wirkstoffe nach der topischen Anwendung von CILODEX® am Ohr als unwahrscheinlich angesehen.

Allerdings wurde gezeigt, dass die systemische Verabreichung einiger Chinolone die Wirkung des oralen Antikoagulans Warfarin und seiner Derivate verstärkt und bei gleichzeitig mit Cyclosporin behandelten Patienten mit vorübergehenden Erhöhungen des Serumkreatinins verbunden ist.

Es wurde gezeigt, dass die orale Gabe von Ciprofloxacin die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP1A2 und CYP3A4 hemmt und den Metabolismus von Methylxanthinen (Koffein, Theophyllin) verändert. Nach topischer Anwendung von CILODEX am Ohr sind die Plasmakonzentrationen von Ciprofloxacin niedrig, und es ist unwahrscheinlich, dass eine Wechselwirkung des P450-Metabolismus mit Begleitmedikationen zu klinisch relevanten Veränderungen der Plasmaspiegel von Methylxanthinverbindungen führt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Da keine Reproduktionsstudien am Tier durchgeführt wurden und keine hinreichenden oder gut kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen mit der Wirkstoffkombination von Ciprofloxacin und Dexamethason vorliegen, sollte CILODEX nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung ist eindeutig erforderlich. Sie sollte nur durchgeführt werden, wenn ihr möglicher Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Ciprofloxacin und Kortikosteroide als Substanzklasse sind nach oraler Gabe in der Milch nachweisbar. Es ist nicht bekannt, ob bei der topischen Verabreichung an Menschen eine ausreichende systemische Absorption erreicht wird, die zu nachweisbaren Mengen in der Muttermilch führt. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist Vorsicht geboten, wenn dieses Arzneimittel während der Stillzeit verabreicht wird.

Fertilität

Zur Auswirkung von CILODEX auf die Fertilität des Menschen liegen keine Daten vor (siehe auch Abschnitt 5.3). Dermale Tierstudien haben nach Langzeitanwendung von Dexamethason in hohen Dosen Auswirkungen auf die männlichen Sexualorgane gezeigt. An Ratten und Mäusen durchgeführte Reproduktionsstudien mit bis zu 6-mal höheren Dosen als die gewöhnliche tägliche Dosis bei Menschen erbrachten keinen Nachweis einer verminderten Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

CILODEX hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

CILODEX wurde in 5 klinischen Studien mit 976 Patienten zwei mal täglich appliziert. Darunter befanden sich 439 Patienten, die mit akuter Otitis media und eingelegtem Paukenröhrchen an 3 klinischen Studien teilnahmen, sowie 537 Patienten, die mit akuter Otitis externa an 2 klinischen Studien teilnahmen. In keiner Studie wurden schwerwiegende otische oder systemische Nebenwirkungen im Zusammenhang mit CILODEX berichtet. In klinischen Studien wurden als häufigste wirkstoffbedingte Nebenwirkungen Schmerzen und Beschwerden des Ohres bei ungefähr 1 bis 1,5 % der Patienten beobachtet.

Tabellarische Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse

Die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien oder nach der Markteinführung beobachtet. Sie sind nach Systemorganklassen geordnet und nach der folgenden Konvention klassifiziert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe unten stehende Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei den 439 Patienten mit akuter

Otitis media mit eingelegtem Paukenröhrchen waren Ohrenscherzen (2,5 %) Ohrbeschwerden (2,5 %) und Geschmacksstörungen (charakterisiert als Geschmacks-wahrnehmung des Arzneimittels) (1,1 %). Innerhalb dieser Gruppe brach nur ein Patient die Therapie aufgrund von Ohrbeschwerden ab.

Die häufigste Nebenwirkung, die von den 537 Patienten mit akuter Otitis externa berichtet wurde, war Ohrenjucken (1,5 %). Kein Patient brach die Behandlung aufgrund eines Auftretens von Ohrenjucken ab. Schwerwiegende und vereinzelt tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen) wurden bei Patienten unter systemischer Chinolontherapie beschrieben, teilweise nach der ersten Gabe. Einige Reaktionen wurden von Herz-Kreislauf-Kollaps, Bewusstlosigkeit, Angioödem (einschließlich Kehlkopf-, Rachen- oder Gesichtsoedem), Obstruktion der Atemwege, Atemnot, Urtikaria und Juckreiz begleitet.

Sekundärinfektionen entwickelten sich nach der Anwendung von Kombinationspräparaten, die Kortikosteroide oder antimikrobielle Wirkstoffe enthielten.

Nach systemischer Anwendung von Fluorchinolonen wurden bei Patienten Rupturen der Schulter, der Hand, der Achillessehne oder weiterer Sehnen festgestellt, die chirurgische Eingriffe erforderten oder über längere Zeit Behinderungen verursachten. Studien und die Erfahrungen mit systemischen Chinolonen nach der Markteinführung zeigen, dass Patienten unter Kortikoidtherapie ein erhöhtes Risiko für Rupturen aufweisen, vor allem geriatrische Patienten und Patienten mit stark belasteten Sehnen einschließlich der Achillessehne. Bislang zeigen klinische und nach der Markteinführung gewonnene Daten keinen klaren Zusammenhang zwischen der topischen Gabe von Ciprofloxacin am Ohr und den genannten Nebenwirkungen in muskuloskeletalen Geweben und im Bindegewebe.

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich: Candidiasis
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt: Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich: Parästhesie (Kribbeln in den Ohren), Weinen Selten: Schwindelgefühl, Kopfschmerzen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig: Ohrenscherzen Gelegentlich: Otorrhoe, Ohrkongestion, Ohrenbeschwerden, Ohrenjucken, Pilzinfektion des Ohres Selten: Hypakusis, Tinnitus, Arzneimittelrückstand Nicht bekannt: Schwellung der Ohrmuschel
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich: Hitzegefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich: Erbrechen, Geschmacksstörung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich: Exfoliation der Haut Selten: erythematöser Hautausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich: Verschluss einer medizinischen Vorrichtung (Obstruktion des Paukenröhrchens), Reizbarkeit, Ermüdung

Kinder und Jugendliche

Es wurde gezeigt, dass CILODEX® bei pädiatrischen Patienten ab 6 Monaten zur Behandlung von AOMT und ab 1 Jahr zur Behandlung von AOE sicher ist. Die Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen sind bei pädiatrischen Patienten voraussichtlich die gleichen wie bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Durch das begrenzte Aufnahmevermögen des Gehörgangs ist bei topischer Applikation am Ohr eine Überdosierung praktisch ausgeschlossen. Jedoch können die Einnahme einer Überdosis CILODEX oder die ototopische Langzeittherapie eine Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bewirken. Obwohl die Abnahme der Wachstumsgeschwindigkeit von Kindern und/oder die Suppression von Kortisolplasma-Konzentrationen nach einer deutlichen Überdosierung oder nach längerer Behandlung mit CILODEX (z. B. mehrere Monate) ausgeprägter sein können, ist zu erwarten, dass diese Auswirkungen vorübergehend auftreten (Tage bis Wochen) und ohne Spätschäden gut reversibel sind.

Die Behandlung einer akuten Überdosierung erfolgt in der Regel durch eine unterstützende und systemische Therapie und kann zunächst auch Erbrechen und eine Magenspülung beinhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Klassifizierung:

Pharmakotherapeutische Gruppe: OTOLOGIKA, Kortikosteroide und Antinfektiva in Kombination.

ATC-Code: S02CA06

Wirkmechanismus:

Diese Ohrentropfen enthalten das Fluorochinolon Ciprofloxacin als antibakteriellen Wirkstoff. Die bakterizide Wirkung von Ciprofloxacin resultiert aus einer Hemmung von Topoisomerase II (DNA-Gyrase) und Topoisomerase IV, die für die bakterielle DNA-Replikation, Transkription, Reparatur und Rekombination erforderlich sind.

Der Wirkmechanismus von Dexamethason, einem Kortikosteroid, ist nicht vollständig geklärt. Es ist jedoch bekannt, dass Kortikosteroide an Rezeptoren im Zytoplasma binden, zum Nucleus translozieren und dort an Elemente auf Genen binden, die auf Kortikosteroide reagieren. Bekanntermaßen erhöhen Kortikosteroide die Transkription entzündungshemmender Proteine und inhi-

bieren gleichzeitig die Expression mehrerer inflammatorischer Gene. Die entzündungshemmende Wirkung von Dexamethason ist ca. 25-mal stärker als die von Kortisol.

Resistenzmechanismus:

Die *In-vitro*-Resistenz gegen Ciprofloxacin kann durch einen schrittweisen Prozess, hervorgerufen durch Mutationen an Zielorten von DNA-Gyrase und Topoisomerase IV erworben werden. Der Grad der Kreuzresistenz zwischen Ciprofloxacin und anderen Fluorochinolonen, der sich daraus ergibt, ist variabel. Einzelne Mutationen müssen nicht zur klinischen Resistenz führen, multiple Mutationen resultieren aber in der Regel in einer klinischen Resistenz gegen viele oder alle Wirkstoffe innerhalb der Klasse.

Undurchlässigkeit der bakteriellen Zellwand und/oder Resistenzen, die auf der Aktivität von Effluxpumpen gegenüber den Wirkstoffen beruhen, können unterschiedliche Auswirkungen auf den Grad der Empfindlichkeit gegenüber Fluorochinolonen haben. Dies ist abhängig von den physiko-chemischen Eigenschaften des jeweiligen Wirkstoffes innerhalb seiner Klasse sowie der Affinität des Wirkstoffes zum Transportsystem. Alle *in-vitro*-Resistenzmechanismen werden häufig in klinischen Isolaten beobachtet. Resistenzmechanismen, die andere Antibiotika inaktivieren, wie Permeationsbarrieren (häufig bei *Pseudomonas aeruginosa*) und Effluxmechanismen, können die Empfindlichkeit gegen Ciprofloxacin beeinflussen. Über Plasmid-vermittelte, durch qnr-Gene codierte Resistenzen wurde berichtet.

Empfindlichkeits-Grenzwerte:

- Zurzeit berücksichtigen die Grenzwerte der minimalen Hemmkonzentration (MHK), die vom Europäischen Ausschuss für Antimikrobielle Empfindlichkeitsprüfung (EUCAST) aufgestellt wurden, systemisch erzielbare Konzentrationen nach oraler oder intravenöser Gabe des Antibiotikums. Diese Grenzwerte (empfindlich (susceptible) = S, resistent = R, in mg/l) dienen in der täglichen Laborroutine dazu, die klinische Wirksamkeit einschätzen zu können. Wenn jedoch Ciprofloxacin am Ohr verabreicht wird, können dort höhere Konzentrationen erreicht werden. Zusätzlich wird die Aktivität des Wirkstoffes durch die physikalisch-chemischen Gegebenheiten am Applikationsort beeinflusst. Daher sind die EUCAST Grenzwerte für topische Antibiotika nicht adäquat. Die untenstehenden Empfehlungen sind jedoch einheitlich und gelten für einen allgemein üblichen Gebrauch.

EUCAST-Empfehlungen zu Grenzwerten für Ciprofloxacin (Version 2.0-2012.01.01)

Erreger	Empfindlich	Resistenz
<i>Staphylococcus</i> species	S ≤ 1 mg/l	R ≥ 1 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	S ≤ 0,12 mg/l	R ≥ 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> und <i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R ≥ 0,5 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R ≥ 1 mg/l

- Die Verbreitung erworbener Resistenzen kann für ausgewählte Spezies geografisch und zeitlich variieren, und lokale Informationen zur Resistenzlage sind insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen wünschenswert. Gegebenenfalls sollte fachlicher Rat eingeholt werden, wenn die lokale Resistenzlage die Zweckmäßigkeit des Wirkstoffes zumindest bei einigen Infektionsarten fragwürdig erscheinen lässt.

Die akute Otitis media mit Paukenröhrchen (AOMT)

Üblicherweise empfindliche Spezies
Grampositive Aerobier: <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich) <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Gramnegative Aerobier: <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem sein könnten
Grampositive Aerobier: <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)

Akute Otitis des äußeren Gehörgangs (Otitis externa, AOE)

In der Regel empfindliche Spezies
Grampositive Aerobier: <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-empfindlich) Gramnegative Aerobier: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem sein könnten
Grampositive Aerobier: <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)

Obige Information basiert auf mikrobiologischen Überwachungsstudien verschiedener europäischer Prüfsentren sowie auf Daten aus den USA und klinischen Studien in Kanada.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ciprofloxacin

Resorption

Nach Gabe topischer Dosen von CILODEX 3 mg/ml/1 mg/ml Ohrentropfen am Ohr sind die Ciprofloxacin-Plasmaspiegel bei pädiatrischen Patienten sehr gering. 4 Tropfen in jedes Ohr (entsprechend einer Gesamtdosis von 0,84 mg Ciprofloxacin) führten innerhalb einer Stunde zu Spitzenkonzentrationen (C_{max}) von Ciprofloxacin. Diese reichten von < 0,50 ng/ml bis 3,45 ng/ml, wobei die mittlere C_{max} 1,33 ng/ml betrug. Nach Erreichen der Spitzenkonzentration wird Ciprofloxacin mit einer Halbwertszeit von ca. 3 Stunden aus dem Plasma eliminiert. Diese Halbwertszeit entspricht derjenigen erwachsener Personen nach oralen Dosen.

Verteilung

Gewebeverteilungsstudien an Tieren zeigen, dass Ciprofloxacin alle wichtigen Organe und Gewebe erreicht. Die höchsten Konzentrationen werden in der Regel in Leber

und Niere gefunden. Niedrige Konzentrationen weisen Gehirn, Fett und Knochen auf. Dosiserhöhungen führen zu proportionalen Zunahmen der Konzentrationen im Gewebe. Die Verteilung und Elimination der Radioaktivität nach einmaliger und wiederholter Gabe sind ähnlich. Ciprofloxacin wird nicht stark an Plasmaproteine gebunden. Bei Ratten und Affen beträgt die Bindungsrate ca. 20 % bis 40 % und ist über einen Konzentrationsbereich von 0,02 bis 2,0 µg/ml konstant.

Ciprofloxacin geht in die Milch säugender Ratten über. Radioaktivität in der Milch ist in erster Linie mit unveränderter Muttersubstanz verbunden. Bei trächtigen Ratten, denen ¹⁴C-Ciprofloxacin verabreicht wurde, geht die Radioaktivität auf den Fötus über, aber auf niedrigerem Niveau als im mütterlichen Plasma.

Biotransformation

Der Stoffwechselprozess von Ciprofloxacin ist bei Ratten, Affen und Menschen ähnlich. Ciprofloxacin wird nur geringfügig metabolisiert und primär als unveränderte Substanz im Urin ausgeschieden. Der Stoffwechselprozess führt zu Metaboliten deutlich geringerer mikrobiologischer Aktivität als die Muttersubstanz. In *In-vitro*-Studien mit Ratten- und humanen Lebermikrosomen hemmt Ciprofloxacin die Biotransformation durch die CYP1A- und CYP3A-Familien von P450. Für einige spezifische Arzneimittel wurden bei Co-Medikation Arzneimittelwechselwirkungen durch Ciprofloxacin für die intravenöse und die orale Verabreichung gezeigt. Einige dieser Wechselwirkungen wurden mit der Fähigkeit von Ciprofloxacin in Verbindung gebracht, die durch die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP1A- und CYP3A vermittelte Biotransformation zu hemmen.

Elimination

Ciprofloxacin wird mit Urin, Fäzes und Galle ausgeschieden. Bei Ratten wird nach einer intravenösen Dosis 51 % im Urin und 47 % in den Fäzes nachgewiesen. Bei Affen und Menschen ist der Urin der Hauptweg der Elimination. Bei der Ratte gibt es keine Anzeichen eines relevanten enterohepatischen Kreislaufs.

Kinder und Jugendliche

Nach einer einzelnen Gabe von jeweils 4 Tropfen CILODEX® in beiden Ohren (8 Tropfen pro Anwendung) an 25 pädiatrische Patienten betrug der mittlere Plasmaspiegel C_{max} von Ciprofloxacin $1,33 \pm 0,96$ ng/ml. Danach verringerten sich die Ciprofloxacin-Konzentrationen und waren 6 Stunden nach der Einnahme bei 21 Patienten nicht mehr quantifizierbar ($< 0,50$ ng/ml), was auf eine geringe systemische Exposition hinweist. Die mittlere Ciprofloxacin Konzentration C_{max} ($1,33$ ng/ml) betrug $1/570$ der mittleren Ciprofloxacin-Konzentration C_{max} von 760 ng/ml nach Gabe einer oralen therapeutischen Ciprofloxacin-Dosis von 250 mg bei Erwachsenen. Die durchschnittliche Halbwertszeit von Ciprofloxacin betrug ungefähr 3 Stunden und entspricht damit derjenigen nach oraler Gabe bei Erwachsenen. Die in klinischen Studien nach topi-

scher Anwendung von CILODEX am Ohr beobachteten systemischen Ciprofloxacin-Expositionen sind in pädiatrischen AOMT Patienten wegen des offenen Paukenröhrchen ohne Otorrhoe am höchsten. Es ist zu erwarten, dass in AOE-Patienten die systemische Exposition durch Ciprofloxacin nach topischer Anwendung von CILODEX am Ohr nicht so hoch ist wie bei pädiatrischen Patienten mit eingelegtem Paukenröhrchen, da die Bioverfügbarkeit topischer Wirkstoffe bei intaktem Trommelfell geringer ist.

Dexamethason

Resorption

Nach Gabe otischer Dosen von CILODEX sind die Dexamethason-Plasmaspiegel bei pädiatrischen Patienten sehr gering. 4 Tropfen in jedes Ohr (entsprechend einer Gesamtdosis von 0,28 mg Dexamethason) führten innerhalb einer Stunde zu Spitzenkonzentrationen, mit einer mittleren C_{max} von 0,09 ng/ml. Ähnlich wie bei erwachsenen Personen nach oralen Dosen wird Dexamethason nach Erreichen der Spitzenkonzentration mit einer Halbwertszeit von ca. 4 Stunden aus dem Plasma eliminiert.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen beim Menschen wurde als 0,576 bis 1,15 l/kg berichtet. Bei Tieren verteilt sich die Substanzklasse der Kortikosteroide auf Muskeln, Leber, Haut, Darm und Nieren. Bei trächtigen Ratten ist Dexamethason plazentagängig, aber die fetalen Plasmaspiegel liegen niedriger als die Werte der Muttertiere. Dexamethason geht auch in die Muttermilch über, aber nur in geringem Maße. Die Bindung an Serum-Albumin liegt bei etwa 77 % bis 84 %.

Biotransformation

Der Haupt-Ausscheidungsweg für Dexamethason ist der Leberstoffwechsel. Beim Menschen wird etwa 60 % der Dosis im Urin als 6-(beta)-Hydroxy-Dexamethason gefunden, aber auch 6-(beta)-Hydroxy-20-Dihydrodexamethason stellt einen wichtigen Urinmetaboliten dar. Unverändertes Dexamethason wird nicht im Urin gefunden. Das P450-Isozym, das primär für die Biotransformation von Dexamethason verantwortlich ist, ist CYP3A4. Die Clearance von Dexamethason beim Menschen bewegt sich zwischen 0,111 und 0,225 l/h/kg. Die Plasmahalbwertszeit beim Menschen beträgt ca. 3 bis 4,7 Stunden. Der Dexamethason-Stoffwechsel wird durch Antikonvulsiva induziert und durch Isoniazid und den potenten P450 CYP3A4-Inhibitor Itraconazol gehemmt.

Kinder und Jugendliche

Nach einer einzelnen Gabe von 4 Tropfen CILODEX pro Ohr (8 Tropfen pro Anwendung) an 24 pädiatrische Patienten betrug die mittlere Dexamethason-Plasmakonzentration C_{max} $0,90 \pm 1,04$ ng/ml. Danach sanken die Dexamethason-Konzentrationen ab und waren bei 10 Patienten 6 Stunden nach der Einnahme nicht mehr quantifizierbar ($< 0,05$ ng/ml), was auf eine geringe systemische Exposition hinweist. Die mittlere Dexamethason-Plasmakonzentration C_{max} war mit 0,90 ng/ml ca. 8,8-fach geringer als die mittlere Plasmakonzentration

C_{max} von 7,9 ng/ml, die nach einer oralen Dosis von 0,5 mg Dexamethason bei Erwachsenen berichtet wurde. Mit ca. 4 Stunden war die mittlere Halbwertszeit von Dexamethason derjenigen bei Erwachsenen nach oraler Gabe ähnlich. Die in klinischen Studien nach topischer Anwendung von CILODEX am Ohr beobachteten systemischen Dexamethason-Expositionen sind in pädiatrischen AOMT Patienten wegen des offenen Paukenröhrchen ohne Otorrhoe am höchsten. Es ist zu erwarten, dass in AOE-Patienten die systemische Exposition durch Dexamethason nach topischer Anwendung von CILODEX am Ohr nicht so hoch ist wie bei pädiatrischen Patienten mit eingelegtem Paukenröhrchen, da die Bioverfügbarkeit topischer Wirkstoffe bei intaktem Trommelfell geringer ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Toxizitätsstudien bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die topische Anwendung von CILODEX am Ohr Auswirkungen auf die gewichttragenden Gelenke hat, obwohl die orale Verabreichung einiger Chinolone bei unreifen Tieren eine Arthropathie verursacht hat.

Meerschweinchen, denen CILODEX einen Monat lang in das Mittelohr gegeben wurde, zeigten keine arzneimittelbezogenen strukturellen oder funktionellen Veränderungen der Haarzellen der Cochlea und keine Läsionen der Gehörknöchelchen.

Mutagenes und karzinogenes Potenzial

Verfügbare Daten genetischer Toxizitätsstudien mit Ciprofloxacin und Dexamethason zeigten keine Anzeichen für ein biologisch relevantes mutagenes Potenzial einer topischen Anwendung von CILODEX am Ohr.

Es wurden keine Langzeitstudien mit CILODEX durchgeführt, um das karzinogene Potenzial zu bewerten.

Reproduktionstoxizität

Studien zur topischen Anwendung auf der Haut zeigten in der Langzeitanwendung Auswirkungen auf die männlichen Geschlechtsorgane bei Dosierungen von Dexamethason, die weit über denen liegen, die bei der Anwendung von CILODEX erreicht werden. Reproduktionsstudien in Ratten und Mäusen mit Dosen, die bis zum 6-fachen der üblichen täglichen oralen Dosis beim Menschen betragen, ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität oder eine Schädigung des Fötus durch Ciprofloxacin.

Nach intravenöser Verabreichung von Dosen bis zu 20 mg/kg zeigte sich beim Kaninchen keine maternale Toxizität, und es wurden auch keine Embryotoxizität oder Teratogenität beobachtet. Kortikosteroide sind in der Regel bei Labortieren teratogen, wenn sie systemisch in relativ niedrigen Dosierungen verabreicht werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid
 Hyetellose
 Natriumacetat-Trihydrat
 Essigsäure (36 %)
 Natriumchlorid
 Natriumedetat (Ph. Eur.)
 Tyloxapol
 Borsäure
 Salzsäure (3,6 %)/Natriumhydroxid-Lösung
 (4 %) (zur pH-Einstellung)
 gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach erstmaligem Öffnen: 4 Wochen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Tropfflasche (DROP-TAINER) aus LDPE mit Polypropylen-Verschluss mit 5 ml Suspension.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend der nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Alcon Pharma GmbH
 Blankreutestr. 1
 79108 Freiburg

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

85150.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04.09.2012

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält eine Zubereitung aus Stoffen (Ciprofloxacin und Dexamethason), deren Wirkung [Behandlung der akuten Mittelohrentzündung (Otitis media) bei Patienten mit Paukenröhrchen (AOMT) und der akuten Otitis des äußeren Gehörgangs (Otitis externa, AOE) bei Erwachsenen und Kindern] in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt