

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Infalin duo 3 mg/ml + 0,25 mg/ml ušní kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje ciprofloxacinum 3 mg (ve formě ciprofloxacinu hydrochloridum monohydricum) a fluocinoloni acetonidum 0,25 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:
methylparaben (E218) 0,6 mg v 1 ml.
propylparaben (E216) 0,3 mg v 1 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Ušní kapky, roztok.

Bezbarvý nebo světle žlutý čirý vodný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Infalin duo 3 mg/ml + 0,25 mg/ml ušní kapky, roztok je indikován u dospělých a dětí od 6 měsíců věku pro následující infekční onemocnění:

- akutní otitis externa (AOE)
- akutní otitis media u pacientů s tympanostomií (AOMT)

vyvolané mikroorganismy citlivými na ciprofloxacin (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Je třeba brát zřetel na oficiální pokyny pro patřičné použití antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a starší populace

Akutní otitis externa (AOE) a akutní otitis media s tympanostomií:

Nakapejte 6-8 kapek do postiženého zvukovodu každých 12 hodin po dobu 7 dní.

Celkově nebyly pozorovány žádné rozdíly v bezpečnosti a účinnosti mezi staršími a ostatními dospělými pacienty.

Pediatrická populace

Dávkování u dětí od 6 měsíců věku je pro obě indikace stejné jako u dospělých.

Pacienti s poruchou funkce ledvin / jater

Úprava dávkování není nutná.

Způsob podání

Ušní podání.

Před a při podávání přípravku je nutné dodržovat následující opatření.

Roztok je třeba před použitím zahřát držením lahvičky v ruce po několik minut. Zamezí se tak nepříjemným pocitům, k nimž by mohlo dojít při kapání studeného roztoku do zvukovodu. Pacient by si měl lehnout na bok s postiženým uchem směrem vzhůru a pak je třeba nakapat kapky při opakovaném zatáhnutí za ušní boltec. U pacientů s akutní otitis media s tympanostomií by měl být tragus stlačen 4x směrem dovnitř k usnadnění proniknutí kapek do středního ucha. V této poloze je třeba setrvat asi 1 minutu pro usnadnění proniknutí kapek do ucha.

V případě potřeby opakujte na protilehlém uchu.

Aby nedošlo k bakteriální kontaminaci špičky kapátka, je třeba dbát na to, aby se špička kapátka lahvičky nedotkla ušního boltce nebo zvukovodu a okolních oblastí či jiných povrchů. Pokud ji nepoužíváte, uchovávejte lahvičku těsně uzavřenou. Uchovávejte lahvičku do dokončení léčby.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku ciprofloxacin nebo fluocinolon-acetonid nebo na kteroukoli antimikrobiální látku ze třídy chinolonů nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Virové infekce zvukovodu, včetně infekcí varicella a herpes simplex a plísňové ušní infekce.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tento léčivý přípravek je určen pouze k ušnímu podání, a nikoliv k očnímu podání, inhalaci či injekci. Přípravek se nesmí polykat ani podávat injekčně.

Pokud po ukončení léčby ještě přetrvává sekrece z ucha, nebo se během 6 měsíců objeví sekrece 2x nebo vícekrát, doporučuje se následné zhodnocení stavu k vyloučení základního onemocnění, jako je cholesteatom, cizí těleso nebo tumor.

Pokud po ukončení léčby přetrvávají některé příznaky a symptomy, doporučuje se provést nové vyšetření k přehodnocení onemocnění a jeho léčby.

Infalin duo je třeba přestat používat v případě prvního výskytu kožní vyrážky či jiného příznaku hypersenzitivity. U pacientů léčených systémovými chinolony byly hlášeny závažné a někdy fatální hypersenzitivní (anafylaktické) reakce, některé z nich již po první dávce. Závažné hypersenzitivní reakce mohou vyžadovat okamžitou urgentní léčbu.

Stejně jako u ostatních antibiotických přípravků může mít používání tohoto přípravku za následek přerůstání necitlivých organismů, včetně bakteriálních

kmenů, kvasinek a plísní. Pokud dojde k superinfekci, je třeba zahájit příslušnou léčbu.

U některých pacientů léčených systémovými chinolony se projevila mírná až závažná citlivost pokožky na sluneční záření. Vzhledem k místu podání je nepravděpodobné, že by tento přípravek mohl způsobit fotoalergické reakce.

Kortikosteroidy mohou snižovat odolnost proti bakteriálním, virovým nebo plísníovým infekcím a napomáhat jejich rozvoji. Mohou také zastírat klinické příznaky infekcí, a tím ztěžovat hodnocení neúčinnosti antibiotik, nebo mohou potlačovat hypersenzitivní reakce na látky obsažené v přípravku.

Infalin duo může vyvolávat alergické reakce (které mohou být opožděné), protože obsahuje methylparaben a propylparaben (viz bod 4.8).

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zvaženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním podání kortikosteroidů.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Infalin duo nebyla stanovena pro děti mladší 6 měsíců. Za výjimečných okolností může být léčba tímto přípravkem použita u dětí mladších 6 měsíců po pečlivém zhodnocení poměru rizika a výhod léčby ošetřujícím lékařem, který musí uvážit, že ačkoli nejsou známa žádná bezpečnostní rizika či rozdíly v průběhu onemocnění vylučující použití přípravku u těchto dětí, jsou nedostatečné klinické zkušenosti s použitím v tomto věkovém období.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S přípravkem Infalin duo nebyly provedeny žádné studie interakcí. Nicméně vzhledem k pozorovaným zanedbatelným hladinám v plazmě po aplikaci do ucha (viz bod 5.2) je nepravděpodobné, že by ciprofloxacín nebo fluocinolon-acetonid mohly vykazovat klinicky významnou systémovou interakci s jinými léčivými přípravky.

Systémové podávání některých chinolonů prokázalo zvýšené účinky perorálního antikoagulantu warfarinu a jeho derivátů a bylo také spojeno s přechodným zvýšením hladiny kreatininu v séru u pacientů současně užívajících cyklosporin.

Perorální podávání ciprofloxacínu prokázalo inhibici izoenzymů P450 CYP1A2 a CYP3A4 a změnilo metabolismus methylxantinových látek (kofein a theofylin). Při lokálním ušním podání Infalinu duo byla plazmatická koncentrace ciprofloxacínu nízká a je nepravděpodobné, že by interakce látek s metabolismem P450 a současně podávaných léků vedla ke klinicky výrazným změnám plazmatických hladin methylxantinových složek.

Současné podávání jiných ušních přípravků se nedoporučuje. Pokud je třeba touto cestou podat více než jedno léčivo, doporučuje se podávat každé zvlášť.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Dostupné údaje o podávání ciprofloxacinu nesvědčí o schopnosti způsobit vrozené vady či o toxických účincích na plod/novorozence.

Vzhledem k tomu, že systémová expozice ciprofloxacinu bude velmi nízká, nepředpokládají se žádné účinky na plod.

Byly prokázány teratogenní účinky kortikosteroidů na laboratorní zvířata při podávání poměrně nízkých dávek. U některých kortikosteroidů byl prokázán teratogenní účinek po kožní aplikaci u laboratorních zvířat. Neexistují žádné adekvátní a dobře kontrolované studie teratogenních účinků fluocinolon-acetonidu na těhotné ženy.

Před podáním přípravku je třeba posoudit, zda výhody léčby převažují nad možnými riziky.

Kojení

Ciprofloxacin se vylučuje do mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že systémová expozice ciprofloxacinu bude velmi nízká, neočekává se žádný vliv na kojené děti.

Systémově podávané kortikosteroidy se objevují v mateřském mléce a mohou potlačovat růst, zasahovat do endogenní produkce glukokortikoidů nebo vyvolávat jiné nežádoucí účinky.

Není známo, zda může mít topická aplikace kortikosteroidů za následek tak velkou systémovou absorpci, aby bylo přítomno detekovatelné množství v mateřském mléce.

Při podávání přípravku Infalin duo kojícím ženám je třeba postupovat opatrně.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech ke zhodnocení účinku Infalinu duo na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Infalin duo nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje vzhledem ke způsobu podání a podmínkám použití.

4.8 Nežádoucí účinky

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky uvedené v tabulce níže byly hlášeny z klinických studií nebo postmarketingových sledování. Jsou řazeny podle třídy orgánových systémů a tříděny podle následujících kritérií: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) nebo není známo (z dostupných údajů)

nelze určit). V rámci těchto skupin podle frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Preferovaný termín dle MedDRA
Infekce a infestace	Méně časté: kandidóza, ušní plísňová infekce, kontralaterální otitis media
Poruchy nervového systému	Časté: dysgeuzie Méně časté: parestezie (mravenčení v uších), závrať, bolest hlavy, pláč
Poruchy ucha a labyrintu	Časté: bolest ucha, ušní dyskomfort, ušní pruritus Méně časté: hypoakuzie, tinitus, otorea, otok ucha, poškození bubínku, otok boltce
Poruchy oka	Není známo: Rozmazané vidění (viz také bod 4.4)
Cévní poruchy	Méně časté: zarudnutí
Gastrointestinální poruchy	Méně časté: zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté: kožní exfoliace, erytematózní vyrážka, vyrážka, granulační tkáň
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté: podrážděnost, únava
Vyšetření	Méně časté: rezidua přípravku
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Méně časté: okluze přístroje (obstrukce gromety “ <i>tympanostomy tube obstruction</i> ”)
Poruchy imunitního systému	Není známo: alergická reakce

Popis vybraných nežádoucích účinků

Závažné a někdy až fatální hypersenzitivní (anafylaktické) reakce, z nichž některé nastaly již po první dávce, byly hlášeny u pacientů užívajících systémově podávané chinolony. Některé reakce byly doprovázeny kardiovaskulárním kolapsem, ztrátou vědomí, angioedémem (včetně laryngu, faryngu nebo otokem obličeje), obstrukcí dýchacích cest, dyspnoí, kopřivkou a svěděním.

Poškození šlach v rameni, na ruku, Achillovy a jiných šlach, která vyžadovala chirurgické ošetření nebo měla za následek dlouhodobé zdravotní omezení, byla hlášena u pacientů užívajících systémově podávané fluorochinolony. Studie a postmarketingové zkušenosti se systémově podávanými fluorochinolony ukazují, že riziko těchto poškození může být zvýšeno u pacientů užívajících glukokortikoidy, zvláště u geriatrických pacientů, a u šlach s vysokou zátěží, včetně Achillovy šlachy. Dosud klinické a postmarketingové údaje neukázaly jasnou souvislost mezi ušním podáváním ciprofloxacinu a těmito poruchami svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň.

Pediatrická populace

U Infalinu duo byla prokázána bezpečnost pro děti od 6 měsíců.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého

přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

Vzhledem k pozorovaným zanedbatelným plazmatickým hladinám po aplikaci do ucha je nepravděpodobné, že by topicky aplikovaný ciprofloxacin nebo fluocinolon-acetonid mohl vyvolat významné systémové účinky. Akutního předávkování je velmi nepravděpodobné, ale v případě chronického předávkování nebo nesprávného používání se mohou objevit známky hyperkortisolismu.

Omezená kapacita zvukovodu pro topické ušní produkty prakticky vylučuje předávkování ušním topickým podáním. Nicméně perorální požití Infalinu duo způsobující předávkování nebo dlouhodobá topická ušní léčba mohou způsobit supresi osy hypotalamus-hyofýza-kůra nadledvin (HPA). Ačkoli zpomalení růstu u dětí a/nebo snížení hladiny kortisolu v plazmě může být výraznější po podstatném předávkování nebo dlouhodobé léčbě (například několik měsíců) Infalinem duo, je očekáván účinek přechodný (dny až týdny) a snadno reverzibilní bez dlouhodobých následků.

V případě náhodného spolknutí přípravku bude léčba spočívat ve vyprázdnění žaludku vyvoláním zvracení nebo ve výplachu žaludku, podání živočišného uhlí a antacid obsahujících hořčík nebo vápník.

Další postup je třeba provádět podle klinické indikace nebo podle doporučení národního toxikologického centra, je-li k dispozici.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Otologika: kortikosteroidy a antiinfektiva v kombinaci.

ATC kód: S02CA05

Fluocinolon-acetonid

Fluocinolon-acetonid je syntetický fluorovaný kortikosteroid s protizánětlivými, protisvědivými a vasokonstrikčními vlastnostmi. Mezi časné protizánětlivé účinky místně podávaných kortikosteroidů patří inhibice pohybu makrofágů a leukocytů a aktivita v zanícené oblasti reverzí dilatace a permeability cév. Kortikosteroidy inhibují rovněž pozdější zánětlivé procesy, jako je tvorba kapilár, ukládání kolagenu a tvorba keloidu (jizev).

Ciprofloxacin

Mechanismus účinku

Baktericidní účinek Ciprofloxacinu jakožto fluorochinolonové antibakteriální látky je způsoben inhibicí topoizomerázy typu II (DNA gyráza) i topoizomerázy IV, které jsou potřebné k replikaci, transkripci, opravám a rekombinaci bakteriální DNA.

Mechanismus rezistence:

Mutace v genech kódujících cíle Ciprofloxacinu (gyr A, gyr N, par C, par E) představují hlavní mechanismus rezistence ciprofloxacinu *P. aeruginosa*. Dalším popsaným mechanismem rezistence je nadměrná exprese odtokových (efluxních) pump, zejména genu Mex (Multiple EffluX). Jednoduché mutace nemusí mít nutně za následek klinickou rezistenci, avšak důsledkem mnohonásobných mutací obecně je klinická rezistence. Vysoké koncentrace podávaných antibiotik při topickém podání jsou však vždy dostatečně nad MIC příslušného mikroorganismu. Z těchto důvodů je výskyt bakteriální rezistence extrémně nepravděpodobný. Možnost výskytu rezistence se zdá být podstatně nižší při použití místního podání v porovnání se systémově podávanými léčivy.

Referenční hodnoty (breakpointy)

Pro většinu topicky působících činidel jsou jen omezené farmakologické údaje a nejsou žádné údaje týkající se výsledků léčby. Z tohoto důvodu EUCAST navrhuje, aby epidemiologické cut-off hodnoty (ECOFFs) byly užívány k určení citlivosti na lokálně působící činidla.

EUCAST klinické referenční hodnoty pro ciprofloxacin (tabulka verze 5.0, platná od 1.1.2015)

Mikroorganismus	Odpovídající (S)	Rezistentní (R)
<i>Staphylococcus species</i>	$S \leq 1 \text{ mg/ml}$	$R \geq 1 \text{ mg/ml}$
<i>Staphylococcus pneumoniae</i>	$S \leq 0,125 \text{ mg/ml}$	$R \geq 2 \text{ mg/ml}$
<i>Haemophilis influenza a</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/ml}$	$R \geq 0,5 \text{ mg/ml}$
<i>Pseudomonas species</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/ml}$	$R \geq 1 \text{ mg/ml}$

Prevalence rezistence se může pro vybrané mikroorganismy lišit podle zeměpisné zóny a klimatických podmínek. Zejména v případě závažných infekcí by měly být k dispozici lokální informace o rezistenci. Tyto informace poskytují pouze přibližnou orientaci, co se týče pravděpodobnosti, že je mikroorganismus citlivý na toto antibiotikum.

Následující tabulky uvádějí případy, o nichž je známo, že se jejich rezistence v rámci Evropské unie mění:

Akutní otitis media s tympanostomií (AOMT)

OBVYKLE CITLIVÉ KMENY
Aerobní Gram-pozitivní mikroorganismy:

<i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilin) <i>Streptococcus pneumoniae</i> Aerobní Gram-negativní mikroorganismy: <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
KMENY, PRO NĚŽ MŮŽE BÝT ZÍSKANÁ REZISTENCE PROBLÉMEM
Aerobní Gram-pozitivní mikroorganismy: <i>Staphylococcus aureus</i> (rezistentní na meticilin)

Akutní otitis externa (AOE)

OBVYKLE CITLIVÉ KMENY
Aerobní Gram-pozitivní mikroorganismy: <i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilin) Aerobní Gram-negativní mikroorganismy: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
KMENY, PRO NĚŽ MŮŽE BÝT ZÍSKANÁ REZISTENCE PROBLÉMEM
Aerobní Gram-pozitivní mikroorganismy: <i>Staphylococcus aureus</i> (rezistentní na meticilin)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ušní podání

Krevní vzorky byly získány během dvou studií AOMT pro zjištění plazmatických hladin ciprofloxacinu a/nebo fluocinolon-acetonidu. Farmakokinetické analýzy neprokázaly nebo prokázaly jen zanedbatelné hodnoty léčivých látek v plazmě, což prokazuje, že je nepravděpodobné, že by topická aplikace Infalínu duo do ucha měla za následek farmakokineticky nebo klinicky významné systémové hladiny ciprofloxacinu a/nebo fluocinolon-acetonidu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita ciprofloxacinu byla podrobně studována. Studie na zvířatech neprokázaly ani přímé, ani nepřímé nepříznivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu. Nežádoucí účinky na centrální nervový systém a možnost poškození chrupavky i šlach byla popsána v klinických a předklinických studiích. U juvenilních a prenatálních zvířat vystavených působení chinolonů bylo pozorováno poškození nezralých chrupavek. Tyto toxické účinky se však

projevily po perorálním a i.v. podání v dávkách, které po ušním podání nelze dosáhnout.

Preklinická data naznačují nízký potenciál ototoxicity a systemické toxicity po intratympanálním podání přípravku obsahujícího kombinaci fluocinolon-acetonidu (0,025 %) a ciprofloxacinu (0,3 %). Topické ušní použití tohoto přípravku je třeba považovat za bezpečné a při tomto klinickém použití není třeba očekávat riziko ztráty sluchu.

Fluocinolon-acetonid nebyl při použití obvyklé sady testů na genotoxicitu shledán genotoxickým.

Dlouhodobé studie na zvířatech pro posouzení kancerogenního potenciálu fluocinolon-acetonidu nebyly provedeny.

Obecně jsou kortikosteroidy u laboratorních zvířat teratogenní, jsou-li podávány systémově při relativně nízkých úrovních dávkování. U silnějších kortikosteroidů byla u laboratorních zvířat prokázána teratogenita po dermální aplikaci, ale neexistují adekvátní a dostatečně kontrolované studie reprodukční a vývojové toxicity fluocinolon-acetonidu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Methylparaben (E218)

Propylparaben (E216)

Povidon K90

Diethylenglykolmonoethylether

Glyceromakrogol 26 (sloučenina glycerinu a ethylenoxidu)

Kyselina chlorovodíková a/nebo roztok hydroxidu sodného

Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po prvním otevření: 1 měsíc

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Po otevření uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Infalin duo 3 mg/ml + 0,25 mg/ml ušní kapky, roztok je balen v 10 ml bílých polyethylenových lahvičkách opatřených polyethylenovým kapátkem vhodným pro ušní podání. Lahvičky jsou uzavřeny polyethylenovým víčkem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Laboratorios Salvat, S.A.,

Gall 30-36-08950 Esplugues de Llobregat

Barcelona, Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

69/673/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 3. 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 27. 9. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 10. 2019