

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INFECTOCIPRO® 2 mg/ml Ohrentropfen
Lösung im Einzeldosisbehältnis

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 2 mg Ciprofloxacin als Hydrochlorid.

Jedes Einzeldosisbehältnis enthält 0,25 ml Lösung mit 0,58 mg Ciprofloxacin-Hydrochlorid-Monohydrat entsprechend 0,50 mg Ciprofloxacin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Ohrentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis

Klare, sterile, wässrige Lösung ohne Konservierungsstoffe

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

INFECTOCIPRO ist für die Behandlung einer akuten Otitis externa durch Ciprofloxacin-empfindliche Erreger bei Erwachsenen und Kindern ab 1 Jahr mit intaktem Trommelfell bestimmt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die offiziellen Richtlinien zur Anwendung von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr

Inhalt eines Einzeldosisbehältnisses zweimal täglich in das infizierte Ohr eintropfen. Die Behandlung ist sieben Tage lang fortzusetzen.

Säuglinge unter 1 Jahr

Es liegen keine Erkenntnisse über die Sicherheit und Wirksamkeit von INFECTOCIPRO bei Kindern unter 1 Jahr vor (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. Anwendung des Arzneimittels

- Ohrentropfen vor der Anwendung vorwärmen, indem das Einzeldosisbehältnis einige Minuten lang in der Hand gehalten wird. Ansonsten kann es beim Eintropfen einer kalten Lösung in den Gehörgang zu Schwindel kommen.
- Der Patient sollte während der Behandlung mit dem infizierten Ohr nach oben auf der Seite liegen. Anschließend werden die Tropfen in das Ohr eingetropfelt. Dabei einige Male an der Ohrmuschel ziehen. Anschließend sollte der Patient weitere 5 Minuten liegen bleiben, damit die Tropfen tief in den Gehörgang eindringen können. Behandlung bei Bedarf am anderen Ohr wiederholen.
- Nach der Verwendung ist das Einzeldosis-

behältnis zu entsorgen. Es darf nicht für eine weitere Verwendung aufbewahrt werden.

- Bei Verwendung eines Oto-Wick/einer Gehörgangstamponade für die Behandlung ist die erste Dosis zu verdoppeln (2 Einzeldosisbehältnisse statt 1).

Nieren-/Leberfunktionsstörung

Da von einer nicht nachweisbaren Wirkstoffkonzentration im Plasma ausgegangen wird, ist keine Dosisanpassung bei dieser Patientengruppe erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ciprofloxacin, ein anderes Antibiotikum der Wirkstoffklasse der Chinolone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Arzneimittel ist für das Eintropfen in den Gehörgang bestimmt. Es darf weder am Auge verwendet noch inhaliert oder injiziert werden.

Bei Anwendung am Ohr ist eine besonders sorgfältige medizinische Überwachung erforderlich, um rechtzeitig über eventuell notwendige andere therapeutische Maßnahmen entscheiden zu können.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von INFECTOCIPRO bei Kindern ab 1 Jahr wurde in kontrollierten klinischen Studien festgestellt. Obwohl nur sehr wenige Daten zur Behandlung von akuter Otitis externa bei Kindern unter 1 Jahr vorliegen, gibt es in dieser Patientenpopulation keine Besonderheiten im Krankheitsverlauf, die eine Anwendung von INFECTOCIPRO bei Kindern unter 1 Jahr ausschließen würden. Aufgrund der sehr begrenzten Datenlage sollte der behandelnde Arzt vor Verschreibung von INFECTOCIPRO bei Kindern unter 1 Jahr den klinischen Nutzen für die Anwendung gegen die bekannten und evtl. unbekanntes Risiken abwägen.

Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von INFECTOCIPRO bei Patienten mit perforiertem Trommelfell vor. Aus diesem Grund ist INFECTOCIPRO bei Patienten mit bekannter Perforation des Trommelfells oder Patienten, bei denen das Risiko einer solchen Perforation besteht, mit Vorsicht zu verwenden.

INFECTOCIPRO ist bei ersten Anzeichen eines Hautausschlags oder anderen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sofort abzusetzen. Bei Patienten, die mit systemischen Chinolon-Antibiotika behandelt wurden, wurde über schwerwiegende und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktischer Schock) berichtet, in manchen Fällen bereits

nach der ersten Dosis. Bei schwerwiegenden, akuten Überempfindlichkeitsreaktionen ist möglicherweise eine sofortige Notfallbehandlung erforderlich.

Wie bei anderen Antibiotika kann es bei einer Behandlung mit INFECTOCIPRO zu einer Überwucherung mit nicht-empfindlichen Erregern kommen, einschließlich Bakterien, Hefen und Pilzen. Bei einer Superinfektion ist eine entsprechende Behandlung einzu-leiten.

Falls nach einer einwöchigen Behandlung weiterhin Krankheitszeichen und Symptome bestehen, sollten entsprechende Maßnahmen zur weiteren Untersuchung der Krankheit und möglicher Therapien eingeleitet werden.

Bei einigen Patienten kam es unter der Behandlung mit systemischen Chinolon-Antibiotika zu mäßig bis stark ausgeprägter Sonnenempfindlichkeit der Haut. Aufgrund des Verabreichungsorts von INFECTOCIPRO sind photoallergische Reaktionen auf das Arzneimittel unwahrscheinlich.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Aufgrund der zu erwartenden niedrigen Konzentration von INFECTOCIPRO im Plasma nach der Anwendung am Ohr sind systemische Wechselwirkungen von Ciprofloxacin mit anderen Arzneimitteln unwahrscheinlich.

Eine gleichzeitige Anwendung verschiedener Ohrentropfen oder -salben wird nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Ciprofloxacin-Lösung 0,2% für das Eintropfen ins Ohr bei Schwangeren vor. Über die Anwendung von peroral eingenommenem Ciprofloxacin bei Schwangeren liegen mäßig viele Daten vor. Es liegen keine Studien zur Reproduktionstoxizität nach Eintropfen des Arzneimittels in das Ohr vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Da die systemische Exposition mit Ciprofloxacin nach der Anwendung am Ohr vernachlässigbar ist, sind keine Auswirkungen während der Schwangerschaft zu erwarten. INFECTOCIPRO darf während der Schwangerschaft verwendet werden.

Stillzeit

Ciprofloxacin wird nach systemischer Anwendung in die Muttermilch ausgeschie-

den. Es ist nicht bekannt, ob Ciprofloxacin nach der Anwendung am Ohr in die Milch ausgeschieden wird. Es sind keine Auswirkungen auf den gestillten Säugling zu erwarten, da die systemische Exposition der stillenden Mutter mit Ciprofloxacin vernachlässigbar ist. INFECTOCIPRO darf während der Stillzeit verwendet werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zur oralen Anwendung von Ciprofloxacin ergaben keinerlei Hinweise auf Auswirkungen auf die Fertilität.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

In einer klinischen Studie der Phase III wurden insgesamt 319 Patienten mit INFECTOCIPRO behandelt.

Die folgenden unerwünschten Reaktionen wurden am häufigsten berichtet: Juckreiz im Ohr bei 0,9% der mit Ciprofloxacin behandelten Patienten sowie Kopfschmerzen und Schmerzen an der Applikationsstelle bei etwa 0,6% der Patienten.

Alle behandlungsinduzierten unerwünschten Reaktionen traten gelegentlich auf (bei $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$ der Behandelten) und sind im Folgenden aufgeführt:

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Gelegentlich: Pruritus des Ohrs, Tinnitus

Erkrankungen des Nervensystems
Gelegentlich: Schwindel, Kopfschmerzen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: Dermatitis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Gelegentlich: Schmerzen an der Applikationsstelle

Bei lokal applizierten Fluorchinolon-Antibiotika treten in sehr seltenen Fällen ($< 1/10.000$) (generalisierter) Hautausschlag, toxische Epidermololyse (Lyell-Syndrom), exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und Urtikaria auf.

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

Das potenzielle Risiko einer Überdosierung ist vernachlässigbar, da jede Packung nur 7,5 mg Ciprofloxacin enthält.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: S02AA15 Sinnesorgane. Otologika. Antiinfektiva.

Wirkmechanismus

Als Antibiotikum der Gruppe der Fluorchinolone beruht die antibakterielle Wirkung von Ciprofloxacin sowohl auf der Hemmung der Topoisomerase des Typs II (DNA-Gyrase) als auch des Typs IV, die für die bakterielle DNA-Replikation, -Transkription, -Reparatur und -Rekombination erforderlich sind.

PK/PD-Verhältnis

Für die topische Applikation ist kein pharmakodynamisches Verhältnis bekannt. Bei Darreichungsformen für die lokale Anwendung sind die *in situ* erreichten Konzentrationen bedeutend höher als die Konzentrationen im Plasma.

Resistenzmechanismus

In vitro wird eine Resistenz gegen Ciprofloxacin schrittweise durch Zielmutation sowohl der DNA-Gyrase als auch der Topoisomerase IV erworben. Daraus ergeben sich unterschiedliche Kreuzresistenzen zwischen Ciprofloxacin und anderen Fluorchinolonen. Einzelmutationen führen möglicherweise nicht zu einer klinischen Resistenz. Mehrfachmutationen haben jedoch in der Regel eine klinische Resistenz auf viele oder alle Wirkstoffe einer Antibiotikaklasse zur Folge.

Resistenzmechanismen durch Impermeabilität und/oder Effluxpumpen für den Wirkstoff können einen unterschiedlichen Einfluss auf die Empfindlichkeit gegenüber Fluorchinolonen haben, abhängig von den physikochemischen Eigenschaften der verschiedenen Wirkstoffe innerhalb der Klasse und der Affinität des Transportsystems für die einzelnen Wirkstoffe. Alle *In-vitro*-Mechanismen für die Resistenz werden häufig in klinischen Isolaten beobachtet. Resistenzmechanismen, die zur Inaktivierung anderer Antibiotika führen, z. B. Permeationssperren (häufig bei *Pseudomonas aeruginosa*) und Effluxmechanismen können die Empfindlichkeit gegenüber Ciprofloxacin beeinträchtigen.

Über eine plasmidvermittelte Resistenz (bestimmt durch das qnr-Gen) wurde ebenfalls berichtet.

Grenzwerte

Für die meisten topischen Mittel stehen nur begrenzte pharmakologische Daten sowie

keine Daten in Bezug auf die Behandlung und das Ergebnis zur Verfügung. Daher empfiehlt EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), dass epidemiologische Grenzwerte (ECOFFs) verwendet werden, um die Empfindlichkeit gegenüber topischen Mitteln anzugeben.

Epidemiologische Grenzwerte nach EUCAST. ECOFF \leq mg/l

- *Enterobacteriaceae* 0,125 mg/l
- *Staphylococcus* spp. 1 mg/l
- *Pseudomonas aeruginosa* 0,5 mg/l

Die Prävalenz der Resistenz einzelner Mikroorganismen kann örtlich und zeitlich variieren. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen sind lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Die folgenden Informationen dienen nur als ungefähre Orientierung für die Wahrscheinlichkeit, dass die Mikroorganismen sensibel auf dieses Antibiotikum reagieren.

In der folgenden Tabelle wird die Empfindlichkeit gegenüber Ciprofloxacin derjenigen Bakterienspezies aufgeführt, die normalerweise für Infektionen des Typs der zugelassenen Indikation verantwortlich sind.

Spezies, bei denen die erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann
Gram-positive aerobe Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i>
Gram-negative aerobe Mikroorganismen
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Hinweis: Bei Darreichungsformen für die lokale Anwendung sind die *in situ* erreichten Konzentrationen bedeutend höher als die Konzentrationen im Plasma. Im Hinblick auf die Pharmakokinetik der Wirkstoffkonzentrationen *in situ*, der lokalen physikalischen und chemischen Umstände, welche die Aktivität des Antibiotikums beeinflussen könnten, und die Stabilität des Arzneimittels *in situ* sind einige Umstände noch nicht geklärt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Plasmakonzentrationen von Ciprofloxacin nach Applikation von 0,25 ml INFECTOCIPRO (Gesamtdosis: 0,5 mg Ciprofloxacin) wurden nicht gemessen. Es wird davon ausgegangen, dass die systemischen Plasmawerte nicht nachweisbar oder sehr niedrig sein werden. Eine systemische Passage von Ciprofloxacin unter normalen Anwendungsbedingungen ist sehr unwahrscheinlich. Selbst wenn die gesamte Menge Ciprofloxacin nach Eintropfen in beide Ohren (insgesamt 1 mg) resorbiert werden würde, wäre es zweifelhaft, ob beim Menschen eine nachweisbare Konzentration des Wirkstoffs im Plasma vorhanden wäre, da als Verteilungsvolumen von Ciprofloxacin 180 l (gemäß EUCAST) und als Nachweisgrenze 5 ng/ml zugrunde gelegt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zum karzinogenen Potenzial und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden keine signifikanten Daten erhoben. Bei einem Eintropfen in den äußeren Gehörgang ist Ciprofloxacin sowohl bei unverletzter als auch bei aufgeschürfter Haut gut verträglich.

Bei den Versuchstieren wurde eine Toxizität nur bei sehr viel höheren Dosierungen beobachtet als bei der im Ohr verwendeten Höchstdosis.

In Tierstudien wurde nachgewiesen, dass Ciprofloxacin und andere Chinolone nach oraler Gabe bei unreifen Tieren der meisten Spezies Arthropathien verursachen. Der Grad der Knorpelbeteiligung hing dabei vom Alter, der Spezies und der Dosierung ab. Bei 30 mg/kg Ciprofloxacin waren die Auswirkungen auf die Gelenke minimal.

Obwohl die Gelenke einiger Spezies junger Tiere empfindlich auf die degenerative Wirkung von Fluorchinolonen reagieren (vor allem Hunde), zeigten junge erwachsene Meerschweinchen, denen einen Monat lang Ciprofloxacin in das Mittelohr verabreicht wurde, keine arzneimittelabhängigen strukturellen oder funktionalen Veränderungen der Haarzellen der Cochlea und keine Läsionen der Gehörknöchelchen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon-K90-F (E 1201)
Glycerol (E 422)
Milchsäure (zur Einstellung des pH-Werts) (E 270)
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) (E 524)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Der Inhalt des Einzeldosisbehältnisses ist sofort nach dem Öffnen zu verwenden. Alle nicht verwendeten Reste des Arzneimittels sind zu entsorgen.

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen des Folienbeutels: 8 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei unter 30 °C lagern. Zum Schutz vor Licht in der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die 0,2%ige Lösung wird in einem Einzeldosisbehältnis aus vorgeformtem Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) geliefert. Jedes Einzeldosisbehältnis gibt tröpfchenweise

0,25 ml Lösung ab. Die Einzeldosisbehältnisse sind zum Schutz in Aluminiumbeuteln verpackt.

Jede Packung enthält 15 Einzeldosisbehältnisse.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

INFECTOPHARM Arzneimittel
und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim
Tel.: 062 52/95 70 00
Fax: 062 52/95 88 44

E-Mail: kontakt@infectopharm.com
Internet: www.infectopharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

74133.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
10.02.2012

Datum der Verlängerung der Zulassung:
27.08.2015

10. STAND DER INFORMATION

September 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig