



Otofoxin[®]

Zambon Laboratórios Farmacêuticos Ltda
Solução Otológica
5,8mg cloridrato de ciprofloxacino





I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

OTOFOXIN®
cloridrato de ciprofloxacino

APRESENTAÇÃO

Solução otológica: frasco contendo 10 mL com conta-gotas.

USO OTOLÓGICO USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

cloridrato de ciprofloxacino (equivalente a 5 mg de ciprofloxacino).....5,8 mg
Excipientes: ácido láctico, edetato dissódico, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, propilenoglicol, cloreto de benzalcônio e água purificada.....q.s.p. 1 mL

Cada (1 mL) contém 23 gotas.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Otofoxin® é indicado para o tratamento das infecções do ouvido causadas por microorganismos sensíveis ao ciprofloxacino, onde se deseja uma ação local e não geral.

Otofoxin® está indicado nas otites externas, nas otites médias crônicas supurativas com ou sem a perfuração timpânica e como profilático nas timpanostomias (timpanoplastias).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Otites Externas

Em estudos sobre a microbiologia das otites externas, os principais agentes etiológicos bacterianos isolados foram a *Pseudomonas aeruginosa* (38%), o *Staphylococcus epidermidis* (9,1%), *Staphylococcus aureus* (7,8%) e *Staphylococcus auricularis* (2,0%) (Roland and Stroman, 2002). No nosso meio, a *E. Coli* também se configura como agente etiológico da otite externa (Figueiredo et al, 2004).

A terapia tópica das otites externas com antimicrobianos é recomendada de acordo com *Guideline: Acute Otitis Externa American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation* (Rosenfeld RM et al, 2006).

Em estudo clínico realizado por Minitti et al (1993), ciprofloxacino 0,5% se mostrou eficaz no tratamento de pacientes com otite externa e otite média aguda ou crônica com resposta favorável em 93% dos casos. Verificou-se que tais pacientes atingiram 5 objetivos desejados de cura ou melhora (Minitti et al, 1993).

Outro estudo clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego, comparativo, utilizando soluções tópicas de ciprofloxacino 0,5% e gentamicina 0,3% foi realizado por Sabater et al em 1996. Neste estudo, foram analisados 47 pacientes com otite média crônica supurada e 54 pacientes com otite externa. Ciprofloxacino solução tópica 0,5% foi eficaz em 87% dos pacientes com otite externa. A medicação foi bem tolerada e não houve alteração dos testes audiométricos após a utilização do produto. (Sabater F et al., 1996).

Otite Média Crônica Supurativa

A otite média crônica supurativa é um processo inflamatório das estruturas do ouvido médio, caracterizada por fases supurativas e não supurativas e com a tendência de deixar sequelas. Os resultados de estudos realizados demonstram que entre os microorganismos gram negativos mais frequentemente encontrados nestas infecções destaca-se a *Pseudomonas aeruginosa*, enquanto que entre os gram positivos o mais encontrado é o *Staphylococcus aureus* (Ramos A et al 2003).

Diversos estudos clínicos demonstraram a eficácia do ciprofloxacino solução tópica no tratamento das otites médias supurativas (Esposito et al, 1990; Exposito et al, 1992; Sabater et al. 1996, Fradis et al, 1997, Ramos A et al, 2003).

Num estudo preliminar, Esposito et al (1990) demonstraram que o ciprofloxacino tópico apresentou alta porcentagem de resposta clínica favorável (100%) e erradicação bacteriana (95%). Neste ensaio clínico, taxas menores terapêuticas e erradicação bacteriana foram encontradas com o uso da terapia oral utilizando ciprofloxacino 250 mg 2 vezes ao dia de 5 a 10 dias. Dados de segurança, como preservação da audiometria e função vestibular após o tratamento, puderam apontar para resultados de não ototoxicidade do ciprofloxacino.

Estes mesmos autores realizaram um estudo comparativo com ciprofloxacino tópico e a gentamicina no tratamento da otite média crônica supurativa. Neste estudo foram incluídos sessenta pacientes. Uma resposta clínica favorável foi encontrada em 87% dos pacientes tratados com ciprofloxacino e taxas de erradicação bacteriana chegaram a 85%. Taxas de eficácia clínica e erradicação bacteriana foram estatisticamente superiores ($P < .005$) com o grupo tratado com ciprofloxacino comparadas ao grupo da gentamicina (Esposito et al, 1992).

Em outro estudo comparativo, Fradis et al (1997) compararam a eficácia do ciprofloxacino com a tobramicina e placebo no tratamento da otite média supurativa em 51 pacientes. O patógeno isolado com maior frequência neste estudo foi a *P. aeruginosa*. A sensibilidade bacteriana ao ciprofloxacino e à tobramicina foi 94,2% e 70,6%, respectivamente. Respostas clínicas favoráveis foram observadas em 78,9%, 72,2% e 41,2% dos pacientes tratados com ciprofloxacino, tobramicina e placebo, respectivamente. O ciprofloxacino demonstrou ser eficaz na indicação também neste estudo.

Solução tópica de ciprofloxacino 0,5% foi testada no tratamento da otite média supurativa por Ramos et al, 2003. Um total de 300 pacientes foram incluídos, sendo distribuídos aleatoriamente em 5 grupos de tratamento: ciprofloxacino via oral, ciprofloxacino solução tópica 0,5%; ciprofloxacino





tópico 0,2%; ciprofloxacino tópico 0,2% associado a ciprofloxacino oral; ciprofloxacino tópico 0,3% associado à fluorquinolona. Um grupo controle foi tratado com polimixina B associada à neomicina e hidrocortisona. Os índices de cura bacteriana observados foram de 84% para o grupo tratado com solução tópica de ciprofloxacino. Os melhores resultados foram obtidos com as formas tópicas que incluíam o ciprofloxacino ($p < 0,05$) quando comparadas com o grupo controle (polimixina) e com o grupo cuja administração foi oral. A respeito da sua sensibilidade *in vitro*, o ciprofloxacino parece representar o antibiótico de eleição nas otites médias crônicas supurativas. Neste estudo, o seu índice de efetividade *in vitro* chegou a 87,7%. Além disso, o ciprofloxacino se mostra especialmente eficaz frente aos patógenos mais frequentes: *P. aeruginosa* (92,6%) e *Staphylococcus aureus* (100%). Quanto à eficácia terapêutica observou-se que os grupos tratados com ciprofloxacino solução tópica apresentaram melhores resultados que o grupo controle ($p < 0,01$). Todos estes dados evidenciam a importância da via de administração dos antibióticos para o tratamento das afecções do ouvido médio. As concentrações no sítio de ação alcançadas utilizando via oral de administração são inferiores às observadas no resto do organismo. Sabendo-se que a concentração inibitória mínima (MIC-90) para patógenos como a *Pseudomonas aeruginosa* se situa em torno de 1 mg/L e que a concentração alcançada com a utilização de ciprofloxacino oral em doses de 500 mg 2 vezes ao dia chega a 1,07 mg/L, observa-se pequenas margens de segurança na forma oral de administração (Ramos et al 2003).

Em outro estudo comparativo utilizando-se solução tópica de ciprofloxacino 0,5% e gentamicina tópica 0,3%, Sabater et al (1996) analisaram 47 pacientes com otite média crônica supurativa. Obteve-se uma porcentagem de sucesso terapêutico em 95% dos pacientes tratados com ciprofloxacino solução tópica 0,5%. Neste estudo, não se observou efeito tóxico do ciprofloxacino solução 0,5% (Sabater et al, 1996).

Profilaxia nas Timpanostomias (Timpanoplastias)

Timpanoplastia é o termo adequado utilizado para descrever o procedimento de reconstrução da membrana timpânica perfurada nos casos de otites médias crônicas (Valentini Junior et al, 1998). Geralmente este procedimento pode vir a ser complicado por otorreia purulenta, sendo a profilaxia com antimicrobianos tópicos utilizada de rotina com nível de evidência 1a e Grau de recomendação A, de acordo com meta-análise realizada (Morpeth et al, 2001 e Hochman et al, 2006).

Para analisar a eficácia na diminuição da incidência de otorreia após timpanoplastia com uso do ciprofloxacino tópico, Nawasreh O e Wedyan I (2004) estudaram 150 pacientes em estudo clínico randomizado. Foram avaliados três grupos: Grupo 1 (grupo controle) recebendo antibiótico tópico, Grupo 2 recebendo ciprofloxacino tópico intraoperatório e Grupo 3 recebendo ciprofloxacino tópico intra-operatório seguido de cinco dias de tratamento. O uso do ciprofloxacino tópico após a timpanoplastia foi associado a uma diminuição significativa na incidência de otorreia precoce pós-timpanoplastia. A taxa de incidência de otorreia no grupo controle foi de 16,5% e nos grupos tratados com ciprofloxacino tópico foram: Grupo 1 com 8,4%, Grupo 2 com 8,2% ($p = 0,011$). Doses únicas foram eficazes na profilaxia de pacientes com ouvido médio sem efusões purulentas ou com efusões serosas. Nos casos em que ocorriam efusões mucosas ou purulentas, o esquema de cinco dias de tratamento pós-operatório foi indicado. De acordo com este estudo, a administração tópica de ciprofloxacino em dose única após timpanoplastia foi eficaz na prevenção da otorreia precoce e um curso prolongado de 5 dias de tratamento estaria indicado naqueles casos onde foram observadas secreções purulentas.

Morpeth et al, 2001 realizaram outro estudo em 110 pacientes, no qual o ciprofloxacino tópico além de eficaz na profilaxia da otorreia pós-timpanoplastia, foi indicado por ser menos ototóxico do que as corticosteróides.

Num terceiro estudo, Zipfel TE et al, 1999 evoluíram 154 pacientes submetidos à timpanoplastia. Para cada sujeito, em um ouvido foi administrado ciprofloxacino tópico e o ouvido contra lateral foi utilizado como controle. A otorreia pós-timpanoplastia ocorrida no período pós-cirúrgico de 24 horas até duas semanas foi avaliada. A aplicação tópica do ciprofloxacino após o procedimento cirúrgico esteve associada a uma incidência significativamente menor de otorreia pós-cirurgia de timpanoplastia. A incidência de otorreia no grupo controle e de tratamento foi de 9,1% e 3,1%, respectivamente ($p = 0,029$). Concluiu-se, a partir deste estudo que a aplicação tópica do ciprofloxacino pós-cirúrgico é eficaz na prevenção da otorreia pós-timpanoplastia.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Otofoxin[®] é uma solução de cloridrato de ciprofloxacino isotônica, tamponada para uso otológico.

A ação terapêutica tópica de **Otofoxin[®]** se deve à atividade antibacteriana do ciprofloxacino. O ciprofloxacino age interferindo na DNA girase, uma enzima essencial para a síntese do DNA bacteriano. Como consequência, a informação vital dos cromossomos bacterianos não pode mais ser transcrita causando uma interrupção no metabolismo bacteriano.

O ciprofloxacino é uma fluorquinolona altamente ativa contra diversos microorganismos. Em concentrações inferiores a 1 µg/mL é ativa contra a maioria das bactérias gram negativas, incluindo *E. coli*, *Haemophilus*, *Neisseria* e várias espécies de *Pseudomonas*. A maioria dos *Staphylococcus* são susceptíveis ao ciprofloxacino. Ciprofloxacino é eficaz contra *Pseudomonas Aeruginosa*, demonstrando atividade em concentrações que variam de 0,07 a 0,7 mg/L em estudos *in vitro*. Em estudo *in vitro* o MIC observado em cepas de *Staphylococcus* susceptíveis ao ciprofloxacino foi de 0,5 µg. Várias espécies de *Streptococcus* apresentaram sensibilidade ao ciprofloxacino com MIC relativamente baixo em 90% das cepas testadas (0,25 µg/ml).

O ciprofloxacino tem se mostrado antibacteriano com maior atividade *in vitro* que o norfloxacino, a ampicilina e trimetoprim-sulfametoxazol contra bactérias gram-negativas e gram-positivas.

O desenvolvimento de resistência ao ciprofloxacino não ocorre com frequência. A resistência bacteriana mediada por plasmídeo parece não ocorrer com os antibióticos da classe das quinolonas, embora resistência cruzada possa ser observada neste grupo de antibióticos. Não foi observada resistência cruzada entre o ciprofloxacino e antibióticos β lactâmicos ou aminoglicosídeos. Após a administração tópica no conduto auditivo não foram observados níveis plasmáticos significativos em pacientes tratados com ciprofloxacino.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Otofoxin[®] está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade aos componentes do produto e a outras quinolonas.

Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Otofoxin[®] é para uso exclusivamente tópico no canal auditivo.

Como acontece com outras preparações antibacterianas, o uso prolongado do ciprofloxacino pode resultar no crescimento excessivo de microorganismos não sensíveis, inclusive fungos.

Estudos com ciprofloxacino não evidenciaram condições clínicas relevantes desfavoráveis com o uso de ciprofloxacino tópico.





O uso de **Otofoxin**[®] deve ser interrompido ao primeiro sinal de erupção cutânea ou de qualquer outra reação de hipersensibilidade.

Gravidez e Lactação

Estudos em ratos, na fase reprodutiva, utilizando-se doses até seis vezes às utilizadas em humanos não evidenciaram alterações de fertilidade ou prejuízos fetais. Em coelhos, assim como a maioria dos agentes antimicrobianos, ciprofloxacino (30 e 100 mg/kg via oral) produziram alterações gastrointestinais resultando em perda de peso materno e aumento da incidências de abortos espontâneos. Teratogenicidade não foi observada em nenhuma destas doses. Após administração intravenosa (doses de 20 mg/kg), não se observou toxicidade materna, no embrião ou teratogenicidade. Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

Otofoxin[®] solução tópica deve ser usado na gravidez somente quando os benefícios justificarem os riscos potenciais para o feto.

A excreção do ciprofloxacino no leite materno após a instilação da droga no conduto auditivo não foi estudada. **Otofoxin**[®] deve ser administrado com cautela durante o período de lactação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos específicos quanto a interações com a preparação otológica de ciprofloxacino.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Otofoxin[®] é válido por 24 meses.

O produto deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido da luz.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Otofoxin[®] é uma solução amarelada de aparência uniforme e livre de impurezas visíveis.

Caso o produto seja armazenado em temperatura fora dos cuidados de conservação, o produto pode apresentar cristalização. Caso isto ocorra, proceda de acordo com o item 6 “Como devo usar este medicamento”.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

É recomendado aquecer o frasco entre as mãos por 1 a 2 minutos. Limpar bem o conduto auditivo externo. É aconselhável administrar a solução à temperatura ambiente ou corpórea para evitar estimulação vestibular.

O paciente deve estar deitado de lado com o ouvido infectado para cima. Ao se instilar as gotas deve-se ter o cuidado de não tocar o bico do aplicador no ouvido ou com os dedos, a fim de não contaminar o mesmo.

Otites Externas e Otites Médias Crônicas

Instilar 3 a 5 gotas de **Otofoxin**[®] no conduto externo do ouvido 3 vezes ao dia durante 7 dias, ou a critério médico.

Profilaxia nas Timpanostomias

Instilar 3 gotas de **Otofoxin**[®] no conduto externo do ouvido 3 vezes ao dia durante 3 a 5 dias após o procedimento cirúrgico, ou a critério médico.

A critério médico, pode-se instilar 3 gotas de **Otofoxin**[®] como dose intra-operatória, seguido das doses pós operatórias descritas acima.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer reações alérgicas locais (prurido), especialmente em pessoas hipersensíveis, as quais cessam assim que suspensa a medicação. Podem ocorrer ainda, dor e desconforto no canal auditivo logo após a aplicação da solução otológica.

Notificação de Evento Adverso

Para a avaliação contínua da segurança do medicamento é fundamental o conhecimento de seus eventos adversos. Notifique qualquer evento adverso ao SAC Zambon (0800 017 70 11 ou www.zambon.com.br).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

O excesso pode ser eliminado utilizando-se lavagem auricular. Medidas adicionais podem ser necessárias a critério médico.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Informe-se também com o SAC Zambon (0800 017 7011 ou www.zambon.com.br) em casos de dúvidas.

III - DIZERES LEGAIS

MS 1.0084.0159

Farmacêutico Responsável: Juliana Paes de O. Rodrigues - CRF-SP 56.769

Fabricado por:

ZAMBON LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Itapeverica da Serra – SP

Registrado por:

ZAMBON Laboratórios Farmacêuticos Ltda.

Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 2041 – Bloco E – 5º Andar

Vila Olímpia – São Paulo – SP

CEP: 04543-011

CNPJ nº. 61.100.004/0001-36

Indústria Brasileira

© Marca Registrada





VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Zambon LINE

0800-0177011

www.zambon.com.br

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 20/08/2018



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Esposito S et al: Topical and Oral Treatment of Chronic Otitis Media with Ciprofloxacin. A preliminary study; Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990; 116 (5): 337-9

Esposito S et al: Topical Ciprofloxacin vs Intramuscular Gentamicin for Chronic Otitis Media; Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1992; 118 (8): 842-4

Figueiredo RR et al: Otite externa difusa aguda: Um estudo prospectivo no verão do Rio de Janeiro; Rev Bras Otorrinolaringol vol 70 (2); 2004.

Fradis M et al: Chronic Otitis Media Treated Topically with Ciprofloxacin or Tobramycin; Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997; 123 (10): 1057-60.

Hochman J, et al: Post-tympanostomy tube otorrhea: a meta analysis; Otolaryngology – Head and Neck Surgery 2006; 135 (1): 8-11

Minitti A et al: Tratamento Tópico das Otites Externas Agudas e das Otites Médias Agudas e crônicas com ciprofloxacina a 0,5% ; Rev Bras Med 1993; 50 (6): 675-676

Morpeth J F, et al: A comparison of Cortisporin and Ciprofloxacin otic drops as Prophylaxis Against Pos-tympanostomy Otorrhea International Journal of Pediatric Otorhinolaryngol: 2001; 61 (2): 99-104.

Nawasreh O and Wedyan I: Prophylactic Ciprofloxacin Drops After Tympanostomy Tube Insertion; Saudi Med J 2004; 25 (1): 38-40

Ramos A et al: Utilizacion del ciprofloxacino tópico em La otitis media crônica supurada; Acta Otorrinolaringol Esp 2003; 54: 485-490.

Roland P, Stroman D.: Microbiology of Acute Otitis Externa; The Laryngoscope. 2002; 112 Issue 7: 1166 - 1177

Rosenfeld RM et al: Clinical Practice Guideline: Acute Otitis Externa; American Academy of Otolaryngology--Head and Neck Surgery Foundation. Otolaryngol Head Neck Surg 2006 Apr;134(4 Suppl):S4-23. [137 references] [PubMed](#)

Sabater F et al: Prospective Double-blind randomized study of the efficacy and tolerance of topical ciprofloxacin vs topical gentamicin in the treatment of simple chronic otitis media and diffuse external otitis; Acta Otorrinolaringol Esp 1996; 47(3): 217-20.

Valentini Junior M, et al: Controvérsias sobre a Timpanoplastia em crianças; Int Arch of Otorhinolaryngol 1998; 2 (3): 59-63

Zipfel TE et al: The Effect of Topical Ciprofloxacin on Posoperative Otorrhea after Tympanostomy Tube Insertion; American Journal of Otolaryngology Middle Ear and Mastoid Disease 1999; 20 (4).

BMRPSOTOSOTV5





Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que altera bula				Dados das Alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº de Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº de Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/04/2014	0291414/14-0	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Não se aplica (Versão Inicial)	VPS2	Solução Otológica. Frasco contendo 10 mL com conta-gotas.
17/06/2015	0535112/15-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais	VPS3	Solução Otológica. Frasco contendo 10 mL com conta-gotas.
04/09/2015	0790687/15-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Item 7 e Item 8	VPS4	Solução Otológica. Frasco contendo 10 mL com conta-gotas.
		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2018	0431425/18- 5	Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AFE) de INDÚSTRIA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	20/08/2018	Dizeres Legais	VPS5	Solução Otológica. Frasco contendo 10 mL com conta-gotas.