

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Ciloxan 3 mg/ml örondroppar, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ciprofloxacinhydroklorid ekvivalent med ciprofloxacin 3 mg/ml.

Hjälpämne med känd effekt: 1 ml lösning innehåller 0,06 mg bensalkoniumklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Örondroppar, lösning.

Klar, färglös lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut medelsvår till svår extern otit med smärta, ödem, erytem och vätskning från yttre hörselgången hos vuxna och barn över 1 års ålder.

Bakterieodling bör tas före behandlingsstart.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för användning av antibiotika.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

4 droppar två gånger dagligen i hörselgången.

Om en öronpinne krävs för applicering kan dosen dubbleras första gången, dvs. 6 droppar för barn och 8 droppar för vuxna.

Barn >1 år

3 droppar två gånger dagligen i hörselgången.

Säkerhet och effekt hos barn under 1 år har inte fastställts.

Rekommenderad behandlingstid: 7 dagar.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Ciloxan har inte studerats i dessa patientpopulationer.

Administreringssätt

Endast avsedd för användning i örat.

För att förhindra att droppspetsen och lösningen kontamineras måste försiktighet iakttas så att droppspetsen inte vidrör örat, hörselgången, områdena runt örat eller några andra ytor.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra kinoloner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allvarliga och i enstaka fall dödliga överkänslighetsreaktioner (anafylaxi), ibland efter första dosen, har observerats hos patienter som fått behandling baserad på systemiskt administrerade kinoloner. Vissa reaktioner åtföljdes av kardiovaskulär kollaps, medvetandeförlust, stickningar, farynx- eller ansiktsödem, dyspné, urtikaria och klåda. Behandling med ciprofloxacin bör upphöra vid första tecken på hudutslag eller andra tecken på överkänslighet.

Allvarliga akuta överkänslighetsreaktioner mot ciprofloxacin kan kräva omedelbar akut behandling. Syrgas och upprätthållande av öppna luftvägar ska sättas in när det är kliniskt indicerat.

Vid användning i örat krävs frekvent medicinsk övervakning för att i god tid kunna avgöra behovet av andra terapeutiska åtgärder.

Som med alla antibakteriella preparat kan långvarig behandling medföra överväxt av ej mottagliga bakteriestammar eller svamp. Om en superinfektion uppstår bör lämplig behandling sättas in.

Seninflammation och senruptur kan uppkomma vid systemisk fluorokinolonbehandling inklusive ciprofloxacin, särskilt hos äldre patienter och hos patienter som samtidigt behandlas med kortikosteroider. Därför ska behandling med Ciloxan upphöra vid första tecken på seninflammation.

Hjälpämne med känd effekt

Ciloxan innehåller bensalkoniumklorid, som kan orsaka irritation och hudreaktioner.

Pediatrisk population

Läkemedlets säkerhet och effekt hos pediatriska patienter äldre än 1 år har fastställts i kontrollerade kliniska prövningar. Även om endast mycket begränsade uppgifter föreligger om patienter yngre än 1 år som behandlats för akut extern otit, finns det inga skillnader i själva sjukdomsförloppet i denna patientpopulation som skulle utesluta användning av läkemedlet hos patienter yngre än 1 år. Förskrivande läkare bör utifrån dessa mycket begränsade uppgifter väga de kliniska fördelarna med användning mot kända och möjliga okända risker vid förskrivning till patienter under 1 års ålder.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Med tanke på den låga systemiska koncentrationen av ciprofloxacin efter administrering i örat av detta läkemedel, är det osannolikt att läkemedelsinteraktioner uppkommer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Inga studier har utförts på människor för att utvärdera effekten av topikal administrering av ciprofloxacin på fertilitet. Oral administrering till djur tyder inte på direkta skadliga effekter på fertilitet.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av ciprofloxacin i gravida kvinnor. Djurstudier med ciprofloxacin tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter. Systemexponeringen för ciprofloxacin efter topikal användning förväntas vara låg. Ciloxan kan användas under graviditet.

Amning

Ciprofloxacin utsöndras i bröstmjolk efter oral administrering. Det är okänt om ciprofloxacin

utsöndras i bröstmjölk efter administrering i örat. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Systemexponering för ciprofloxacin förväntas vara mycket låg. Ciloxan kan användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ciprofloxacin örondroppar har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska prövningar var de oftast rapporterade biverkningarna öronklåda och öronflytning, vilka uppkom hos cirka 1 % av patienterna.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningarna som anges nedan klassificeras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i minskande allvarlighetsgrad. Biverkningarna har observerats under kliniska prövningar och efter godkännande för försäljning.

Följande biverkningar har rapporterats i samband med användning av Ciloxan i örat:

Organsystem	Av MedDRA rekommenderad term
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Mindre vanliga:</i> ihållande gråt och huvudvärk
Öron och balansorgan	<i>Mindre vanliga:</i> öronsmärta, svullnad av hörselgången, öronflytning, öronklåda och tinnitus
Hud och subkutan vävnad	<i>Mindre vanliga:</i> dermatit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Mindre vanliga:</i> pyrexia

Beskrivning av utvalda biverkningar

Vid användning i örat är innehållsämnen sällan sensibiliserande. Precis som för alla substanser som används på huden gäller dock att en allergisk reaktion alltid kan uppstå mot vilket som helst av innehållsämnen i beredningen. Med lokalt tillförda fluorokinoloner har följande reaktioner uppstått i mycket sällsynta fall: utslag (allmänna), toxisk epidermolys, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och urtikaria.

Allvarliga och i enstaka fall dödliga överkänslighetsreaktioner (anafylaxi), ibland efter första dosen, har rapporterats hos patienter som fått systemisk kinolonbehandling. Vissa reaktioner åtföljdes av kardiovaskulär kollaps, medvetandeförlust, stickningar, farynx- eller ansiktsödem, dyspné, urtikaria och klåda.

Rupturer i axel-, hand-, akilles- eller andra senor som krävde kirurgisk reparation eller ledde till långvarig funktionsnedsättning har rapporterats hos patienter som fått systemiska fluorokinoloner. Studier och rapporter efter godkännandet för försäljning av systemiska fluorokinoloner indikerar att risken för sådana rupturer kan öka hos patienter som får kortikosteroider, särskilt geriatriska patienter, liksom ruptur av kraftigt belastade senor, inklusive akillessenan.

Måttlig till svår fototoxicitet har observerats hos patienter som behandlats med systemiska kinoloner. Ändå är det mindre vanligt med fototoxiska reaktioner mot ciprofloxacin.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Ciloxan 3 mg/ml örondroppar utvärderades hos 193 barn i åldrarna mellan 1 och 12 år. Inga allvarliga biverkningar rapporterades i denna patientgrupp.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

På grund av preparatets egenskaper förväntas inga toxiska effekter vid en överdos av detta läkemedel vid användning i örat, inte heller vid en oavsiktlig förtäring av innehållet i en flaska. Behandling av en överdos är symtomatisk och understödande.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid öronsjukdomar, antiinfektiva

ATC-kod: S02AA15

Verkningsmekanism

Ciloxan innehåller kinolonen ciprofloxacinhydroklorid. Dess primära verkningsställe är vid bakteriens DNA-syntes. Kinoloner utövar baktericid effekt genom hämning av DNA-gyras. Ciprofloxacin uppvisar in vitro ett mycket brett antibakteriellt spektrum omfattande gramnegativa bakterier, inklusive *Pseudomonas aeruginosa*. Substansen är också aktiv mot grampositiva bakterier såsom stafylokocker. Anaerober är mindre känsliga. Som framgår av tabellen nedan uppvisar ciprofloxacin ett brett spektrum av aktivitet in vivo (MIC₉₀ < 2,0 mikrogram/ml) mot patogener isolerade från patienter med akut extern otit i kliniska studier.

Bakteriespecies	Antal isolat	MIC _{min} (µg/ml)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)	MIC _{max} (µg/ml)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 089	0,03	0,13	0,25	16
<i>Staphylococcus aureus</i>	221	0,13	0,50	1,0	128
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	257	0,06	0,25	0,50	128
<i>Staphylococcus caprae</i>	75	0,13	0,50	0,50	2,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	53	0,50	1,0	2,0	4,0
<i>Enterobacter cloacae</i>	45	0,004	0,016	0,032	0,25
<i>Proteus mirabilis</i>	22	0,016	0,032	0,032	0,064

In vitro har ciprofloxacin visats vara aktiv mot de flesta stammar av nedanstående mikroorganismer, men den kliniska betydelsen av dessa uppgifter för öroninfektioner är okänd. Säkerhet och effekt av ciprofloxacin vid behandling av akut extern otit orsakad av dessa mikroorganismer har inte fastställts i adekvata och välkontrollerade kliniska studier. Följande bakterier betraktas som känsliga när de utvärderades med systemiska brytpunkter. Korrelation mellan systemiska brytpunkter *in vitro* och effekt vid öroninfektioner har dock ej

fastställts. Ciprofloxacin uppvisar *in vitro* MIC-värden (minsta hämmande koncentration) på 1 mikrogram/ml eller mindre (systemisk känslighetsbrytpunkt) mot de flesta (90 %) stammar av följande patogener:

Aeroba grampositiva mikroorganismer
Staphylococcus aureus
Aeroba gramnegativa mikroorganismer
Enterobacter cloacae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa

Resistensutveckling mot ciprofloxacin förekommer sporadiskt. Korsresistens förekommer dock inom denna grupp av gyrashämmare. På grund av deras speciella verkningsmekanism förekommer ingen korsresistens mellan ciprofloxacin och antibakteriella medel med annorlunda kemisk struktur såsom beta-laktamantibiotika, aminoglykosider, tetracykliner, makrolid- och peptidantibiotika samt sulfonamider, trimetoprim och nitrofuranderivat.

Studier av bakteriekänslighet visar att de flesta mikroorganismer som är resistent mot ciprofloxacin är resistent även mot andra fluorokinoloner. I kliniska försök var andelen stammar med förvärvad resistens mot ciprofloxacin låg (< 3 %).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hos barn med otitis media med transmyringealt dränage som behandlades med ciprofloxacin 3 mg/ml lösning (3 droppar tre gånger dagligen i 14 dagar) var koncentrationen ciprofloxacin i plasma under detektionsgränsen 5 ng/ml. Hos barn med suppurativ otit med trumhinneperforation behandlade med ciprofloxacin 2 mg/ml lösning (två gånger dagligen i 7–10 dagar) kunde inga plasmakoncentrationer av ciprofloxacin uppmätas vid detektionsgränsen 5 ng/ml. Ingen signifikant systemexponering av ciprofloxacin kan förväntas vid normal användning.

De systemiska farmakokinetiska egenskaperna hos ciprofloxacin är välstuderade. Ciprofloxacin distribueras till de flesta vävnader och kroppsvätskor, och vävnadskoncentrationerna överstiger ofta plasmakoncentrationen. Plasmaproteinbindningen är 20–40 % och den skenbara distributionsvolymen vid steady-state är 2–3 l/kg. Halveringstiden för ciprofloxacin är cirka 4 timmar vid normal njurfunktion. Vid nedsatt njurfunktion förlängs halveringstiden. Cirka 40–50 % av en oral dos utsöndras oförändrat i urinen genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Ciprofloxacin utsöndras så gott som fullständigt inom 24 timmar. Fyra metaboliter har identifierats i human urin och utgör 15 % av den peroralt tillförda dosen. Metaboliterna är mindre antibakteriellt aktiva än ciprofloxacin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Oral tillförsel av höga doser ciprofloxacin och andra kinoloner orsakar skada på större vikt bärande leder på växande djur. Omfattningen av broskskadan varierar beroende på ålder, djurslag och dos. Vid en ciprofloxacidos på 30 mg/kg var dock effekten på lederna minimal. Denna dos är mer än 270 gånger högre än den rekommenderade dosen till ett barn på 10 kg som behandlas med 0,27 mg ciprofloxacin till ett öra två gånger dagligen.

I studier på unga marsvin när ciprofloxacin, innehållande kliniskt relevanta koncentrationer av bensalkoniumklorid, administrerades bakom trumhinnan sågs ingen signifikant toxicitet på hårcellerna i öronsnäckan och inga skador på benen i innerörat.

I övrigt finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumklorid
Natriumacetat (trihydrat, E262)
Ättiksyra (E260)
Mannitol (E421)
Dinatriumedetat
Saltsyra/natriumhydroxid (för att justera pH)
Vatten, renat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.
Kasseras 4 veckor efter öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flaska av LDPE-plast och skruvkork av polypropen.
Förpackningsstorlek(ar): 1 x 5 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Sverige AB
Box 1218
164 28 Kista

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

17194

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2005-06-23/2010-06-23

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-11-05