

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Cilox 3 mg/ml øredråper, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder ciprofloksacinhydroklorid tilsvarende 3 mg ciprofloksacin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

1 ml oppløsning inneholder 0,06 mg benzalkoniumklorid

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Øredråper, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Voksne og barn over 1 år:

Moderat til alvorlig ekstern otitt forårsaket av *Pseudomonas aeruginosa*. Moderat til alvorlig ekstern otitt som er resistent mot annen lokalbehandling.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle legemidler.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Cilox øredråper bør skje i samråd med øre-nese-halsspesialist.

Voksne og barn over 1 år:

Dosen til voksne er 4 dråper Cilox 2 ganger daglig i øregangen.

Dosen til barn er 3 dråper Cilox 2 ganger daglig i øregangen.

Pasienter, der méche/otowick er nødvendig, skal ha dobbelt dose ved den første administrasjonen (dvs. 6 dråper til barn og 8 dråper til voksne).

Nedsatt lever- og nyrefunksjon:

Cilox er ikke blitt undersøkt hos pasienter i disse pasientpopulasjonene. Dosejustering til pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon anses likevel ikke som nødvendig på grunn av ekstrem lav systemisk (plasma) eksponering av ciprofloksacin etter lokal administrasjon av Cilox øredråper.

Administrasjonsmåte

Skal kun brukes i øret.

For å forhindre kontaminering av dråpespissen og innholdet, er det viktig at øret, øregangen, omgivende områder eller andre overflater ikke berøres med dråpespissen.

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre kinoloner eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Må ikke brukes ved perforert trommehinne.

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Skal kun brukes i øret.

Behandling med Ciprofloksacin bør seponeres ved første tegn på hudutslett eller noen andre tegn på overfølsomhet.

Alvorlig og enkelte tilfeller av livstruende allergiske (anafylaktiske) reaksjoner, er observert hos pasienter som fikk behandling med systemisk administrerte kinoloner, noen ganger etter den aller første dosen. Noen reaksjoner ble ledsaget av kardiovaskulær kollaps, tap av bevissthet, kribling, svelg- eller ansiktsødem, dyspné, urtikaria og kløe. Kun noen få pasienter hadde historikk med overfølsomhetsreaksjoner.

Alvorlige, akutte overfølsomhetsreaksjoner overfor ciprofloksacin kan kreve akutt behandling. Oksygentilførsel og sikring av åpne luftveier bør utføres der dette er klinisk indisert.

Ved bruk i ørene er det nødvendig med nøyaktig medisinsk overvåkning for i tide å kunne beslutte om det er nødvendig med andre terapeutiske tiltak.

Moderat til alvorlig fototoksisitet uttrykt som sterk solforbrenning er blitt observert hos pasienter som ble utsatt for direkte sollys under behandling med systemisk administrerte kinoloner. Behandling bør stoppes hvis det oppstår fototoksisitet (se pkt. 4.8). På grunn av administrasjonsstedet er det imidlertid lite sannsynlig at dette produktet vil gi fotoallergiske reaksjoner.

Som med alle antibakterielle preparater kan lengre tids bruk av ciprofloksacin medføre oppvekst av ikke følsomme bakteriestammer eller sopp. Hvis det oppstår superinfeksjon, bør passende behandling settes i gang.

Betennelser og rupturer i sener kan forekomme ved systemisk fluorokinolonbehandling med ciprofloksacin, spesielt hos eldre pasienter og pasienter som behandles med kortikosteroider samtidig. Derfor bør behandling med Cilox øredråper seponeres ved første tegn til senebetennelse.

Cilox inneholder benzalkoniumklorid, som kan virke irriterende på huden.

##### Pediatrik populasjon

Effekt og sikkerhet vedrørende bruk av dette produktet til barn som er 1 år eller eldre, er fastslått i kontrollerte kliniske studier. Selv om det er svært begrensede data tilgjengelig når det gjelder pasienter under 1 år som er behandlet for akutt ekstern otitt, er det ingen forskjell i selve sykdomsforløpet i denne pasientpopulasjonen som vil utelukke bruken av dette produktet på pasienter som er yngre enn 1 år. Basert på de svært begrensede dataene, bør foreskrivende lege veie kliniske fordeler av bruken opp mot kjent og mulig ukjent risiko ved foreskriving til pasienter som er yngre enn 1 år.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Systemisk administrasjon av noen kinoloner har vist å ha økt plasmakonsentrasjonen av theophyllin, interferert med metabolismen av koffein, forsterket effekten av peroral antikoagulantia, warfarin og dets derivater, og er blitt assosiert med forbigående forhøyelse av S-kreatinin hos pasienter i samtidig behandling med cyclosporin. Den systemiske tilgjengeligheten etter lokal applikasjon av Cilox øredråper er imidlertid svært lav, hvilket gjør sannsynligheten for klinisk relevante interaksjoner liten.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde tilgjengelige data på bruk av ciprofloksacin øredråper hos gravide

kvinner. Dyrestudier med ciprofloksacin indikerer ingen direkte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet. Det kan ikke utelukkes at ciprofloksacin kan forårsake skader på brusk i ledd under utvikling. Denne effekten er imidlertid ikke påvist under fosterutvikling. Ved bruk av øredråper anses den systemiske eksponeringen å være så liten at den sannsynligvis medfører liten risiko for skadelige effekter på svangerskapsforløpet, fosteret, eller det nyfødte barnet. Som en forholdsregel er det imidlertid best å unngå å bruke Cilox i svangerskapet, med mindre behandlingsfordelene forventes å oppveie den potensielle risikoen for fosteret.

#### Amming

Ciprofloksacin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker etter oral administrasjon. Kinoloner er vist å forårsake degenerering av leddbrusk hos dyr i vekst. Det er ikke kjent om ciprofloksacin skilles ut i morsmelk etter lokal administrasjon i øret. Forsiktighet bør derfor utvises når Cilox gis til en ammende kvinne.

#### Fertilitet

Det er ikke utført studier hos mennesker som vurderer effekten av lokal administrasjon av ciprofloksacin på fertilitet. Oral administrasjon hos dyr indikerer ikke direkte skadelige effekter i forbindelse med fertilitet.

### **4.7 Påvirkninger av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Cilox har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Det er ingen kjente bivirkninger av Cilox som påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier var de hyppigst rapporterte bivirkningene kløe og otorré, som forekom hos ca. 1 % av pasienter.

#### Sammendrag av bivirkninger i tabellformat

Bivirkningene nedenfor er angitt etter følgende inndeling: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) eller ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Bivirkningene er observert ved kliniske studier og erfaringer etter markedsføring.

Følgende bivirkninger ble rapportert i tilknytning til bruk av Cilox i øret:

| <b>Organklasser</b>                                       | <b>Term foretrukket av MedDRA (v.15.1)</b>                                        |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Nevrologiske sykdommer                                    | <i>Mindre vanlige:</i> hodepine                                                   |
| Sykdommer i øre og labyrint                               | <i>Mindre vanlige:</i> smerte i øret, tett øre, otorré, pruritus i øret, tinnitus |
| Hud- og underhudssykdommer                                | <i>Mindre vanlige:</i> dermatitt                                                  |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | <i>Mindre vanlige:</i> pyreksi                                                    |

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ved bruk i ørene er det sjelden at innholdsstoffene er sensibiliserende. Imidlertid kan ethvert preparat som påføres huden, føre til en allergisk reaksjon overfor innholdsstoffene i preparatet.

Ved lokalt påførte flurokinoloner er (generalisert) utslett, toksisk epidermolysis, dermatitis exfoliative, Stevens-Johnson syndrom og urtikaria veldig sjelden.

Alvorlige og enkelte tilfeller av livstruende allergiske (anafylaktiske) reaksjoner, er rapportert hos pasienter som fikk behandling med systemisk administrerte kinoloner, noen ganger etter den aller første dosen. Noen reaksjoner ble ledsaget av kardiovaskulær kollaps, tap av bevissthet, kribling, svelg- eller ansiktsødem, dyspné, urtikaria og kløe.

Rupturer i skulderen, hånden, Achilles-senen eller andre sener som krever kirurgisk inngrep eller fører til bevegelseshemming over lengre tid, er rapportert hos pasienter som behandles med systemisk fluorkinolon. Studier og erfaringer med systemisk fluorkinolon etter markedsføring indikerer at risikoen for slike rupturer kan være høyere hos pasienter som behandles med kortikosteroider, spesielt geriatriske pasienter; samt i sener med høy belastning, inkludert Achilles-senen. Til dags dato har ikke data fra kliniske studier eller rapporter etter markedsføring vist en klar forbindelse mellom Cilox og bivirkninger i muskler, skjelett og bindevev.

Moderat til alvorlig fototoksisitet har blitt observert hos pasienter behandlet med systemiske kinoloner. Fototoksisitet som følge av ciprofloksacin er likevel mindre vanlige.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Cilox 3 mg/ml øredråper ble evaluert hos 193 barn mellom 1 og 12 år. Ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert i denne gruppen av pasienter.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

Det er ikke rapportert tilfeller av overdosering. Ingen data er tilgjengelige (for mennesket) mht. overdosering ved uhell eller bevisst inntak. På grunn av produktegenskapene er det ikke forventet en toksisk effekt ved en overdose av produktet i øret, heller ikke ved utilsiktet inntak av innholdet i en flaske.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Øremidler; antiinfektiva, ATC-kode: S02AA15

#### Virkningsmekanisme

##### *Ciprofloksacin*

Den aktive substansen i Cilox øredråper er kinolonet ciprofloksacinhydroklorid. Kinoloner har baktericid effekt gjennom å hemme det bakterielle enzymet DNA gyrase.

Ciprofloksacin er aktiv *in vitro* overfor de fleste aerobe Gramnegative bakterier inklusive *Pseudomonas aeruginosa*. Det er også effektivt overfor aerobe Grampositive bakterier så som Stafylokokker og Streptokokker. Anaerobe er mindre følsomme eller resistente. Som vist i nedenstående tabell, demonstrerer ciprofloksacin et utvidet aktivitetsspektrum *in vivo* ( $MIC_{90S} \leq 2,0 \mu g/ml$ ) overfor patogener isolert fra pasienter med akutt otitis externa i aktuelle kliniske forsøk.

| Bakterie           | Isolater = N | $MIC_{min}$<br>( $\mu g/ml$ ) | $MIC_{50}$ ( $\mu g/ml$ ) | $MIC_{90}$ ( $\mu g/ml$ ) | $MIC_{max}$ ( $\mu g/ml$ ) |
|--------------------|--------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| <i>Pseudomonas</i> | 1089         | 0,03                          | 0,13                      | 0,25                      | 16                         |

|                                 |     |       |       |       |      |
|---------------------------------|-----|-------|-------|-------|------|
| <i>Aeruginosa</i>               |     |       |       |       |      |
| <i>Staphylococcus aureus</i>    | 221 | 0,13  | 0,50  | 1,0   | 128  |
| <i>Staphylococcus epidermis</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 |

*In vitro* har ciprofloksacin vist seg å være aktiv overfor de fleste av følgende organismer; imidlertid kjenner vi ikke den kliniske betydningen av disse data for øreinfeksjoner. Sikkerheten og effektiviteten av ciprofloksacin ved behandling av akutt otitis externa forårsaket av disse mikroorganismer er ikke blitt tilstrekkelig underbygget i kliniske forsøk.

Følgende bakterier betraktes som følsomme når de evalueres ved bruk av systemiske breakpoints. Imidlertid er korrelasjonen mellom *in vitro* systemisk breakpoints og effekten på øret ikke klarlagt. Ciprofloksacin har *in vitro* minimal hemmingskonsentrasjon (MICs) av 1 µg/ml eller mindre (systemisk følsom breakpoint) overfor de fleste (90 %) stammer for følgende patogener:

#### **Aerobe grampositive mikroorganismer:**

*Bacillus* stammer  
*Corynebacterium* stammer  
*Enterococcus faecalis*  
*Staphylococcus aureus*  
*Staphylococcus epidermidis*  
*Staphylococcus caprae*  
*Staphylococcus capitis*  
*Staphylococcus haemolyticus*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Viridans gruppe Streptococcus*

#### **Aerobe gramnegative mikroorganismer:**

*Achromobacter xylosoxidans subsp. xylosoxidans*  
*Acinetobacter baumannii*  
*Acinetobacter junii*  
*Acinetobacter lwoffii*  
*Acinetobacter radioresistans*  
*Acinetobacter genospecies*  
*Citrobacter freundii*  
*Citrobacter koseri*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter cloacae*  
*Escherichia coli*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Proteus mirabilis*  
*Pseudomonas stutzeri*  
*Stenotrophomonas maltophilia*  
*Serratia marcescens*

Enkelte tilfeller av resistensutvikling mot ciprofloksacin er observert. Mikrobiologiske undersøkelser viser at de fleste mikroorganismer som er resistente overfor ciprofloksacin også er resistente over for andre fluorokinoloner. På grunn av dets spesielle virkningsmåte er det ingen kryssresistens mellom ciprofloksacin og andre antibakterielle forbindelser med forskjellige kjemiske strukturer så som β-

laktam antibiotika, aminoglykosider, tetracykliner, makrolid- og peptid antibiotika og også sulfonamider trimethoprim og nitrofurantoin derivater.

I kliniske forsøk var isolasjonshyppigheten for stammer med ervervet resistens mot ciprofloksacin lav (< 3 %).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Hos barn med mellomøre betennelse med innlagt dren, ga topikal behandling med ciprofloksacin 3 mg/ml oppløsning (3 dråper 3 ganger daglig i 14 dager), ingen målbare konsentrasjoner av ciprofloksacin i plasma (grense for målbarhet 5 ng/ml). Hos barn med væskende otitis med perforert trommehinne, ga topikal behandling med ciprofloksacin 2 mg/ml oppløsning (2 ganger daglig i 7-10 dager), ingen målbare konsentrasjoner av ciprofloksacin i plasma opptil den målbare grensen 5 ng/ml. Ingen signifikant passasje av ciprofloksacin er forventet under normal bruk.

De systemiske farmakokinetiske egenskaper for ciprofloksacin er blitt grundig undersøkt. Ciprofloksacin distribueres i vid utstrekning til kroppens vev, hvor nivåene i vevet typisk er større enn nivåene i plasma. Det tilsynelatende fordelingsvolum ved steady-state er 1,7-2,7 l/kg. Serumproteinbinding er 16-43 %. Ciprofloksacins halveringstid i serum er 3-5 timer. Etter oral administrasjon, til voksne med en normal nyrefunksjon, av en enkeltdose på 250 til 750 mg utskilles 15-50 % av dosen i urinen som uomdannet legemiddel og 10-15 % som metabolitter innen 24 timer. Både ciprofloksacin og de fire primære metabolitter utskilles i urinen og fæces. Renal clearance er 300-479 ml/minutt. Cirka 20-40 % av dosen utskilles i fæces som uomdannet legemiddel og metabolitter innen 5 dager.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

I de fleste testede dyrearter har oral administrasjon av ciprofloksacin og andre kinoloner forårsaket artropati hos unge individer under utvikling (juvenile dyr). Graden av affisert brusk var avhengig av alder, art og dosering. Ved 30 mg/kg ciprofloksacin var effekten på ledd minimal. Denne dosen er 270 ganger høyere enn den anbefalte dosen hos et barn på 10 kg som får 0,27 mg ciprofloksacin i hvert øre 2 ganger daglig.

I studie der unge voksne marsvin ble gitt ciprofloksacin i mellomøret i en måned er det ikke sett virkestoff-relaterte strukturelle eller funksjonelle endringer i hårcellene i cochlea eller noen skader på øreknoklene.

# **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

## **6.1 Hjelpstoffer**

Benzalkoniumklorid  
Natriumacetattrihydrat (E262)  
Eddiksyre (E260)  
Mannitol (E421)  
Dinatriumedetat  
Saltsyre/natriumhydroksid (til pH-justering)  
Renset vann.

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

2 år

Kastes 4 uker etter åpning.

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Polyetylen-flaske og polypropylen-skrukork.

Pakningsstørrelse: 1 x 5 ml.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Norge AS  
Postboks 4284 Nydalen  
0401 Oslo

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSENSNUMMER (NUMRE)**

01-840

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. september 2005

### **10. OPPDATERINGSDATO**

09.12.2020