

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ciproxin-Hydrocortison 2 mg/ml + 10 mg/ml korvatipat, suspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml suspensiota sisältää siprofloksasiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 2 mg:aa siprofloksasiinia, ja 10 mg:aa hydrokortisonia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsyylialkoholia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Korvatipat, suspensio.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, hieman viskoosi suspensio.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Siprofloksasiinille herkkien bakteerien aiheuttaman akuutin ulkokorvatulehduksen (otitis externa) hoito, myös silloin kun aiheuttajana on *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter anitratus (baumannii)*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus faecalis* tai *Proteus mirabilis*.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yli 2-vuotiaat lapset ja aikuiset, mukaan lukien iäkkäät

3 tippaa infektoituneeseen korvaan kahdesti päivässä 7 päivän ajan.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Ciproxin-Hydrocortisonin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Antotapa

Korvaan.

Ravista pulloa hyvin ennen käyttöä. Pullon ja sen sisällön on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

Tiputuskärjen ja suspension kontaminoitumisen estämiseksi on varmistettava, että tiputuskärki ei pääse koskettamaan korvaa, korvakäytävää, korvan ympäristöä tai muita pintoja.

Korvatippoja tiputettaessa potilaan tulee maata hoidettava korva ylöspäin käännettynä. Hänen tulee pysyä tässä asennossa vähintään 30 sekunnin ajan, jotta tipat leviävät hyvin korvakäytävän alueelle. Tarvittaessa tipat annostellaan myös toiseen korvaan.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, muille kinoloneille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Ulkoisen korvakäytävän virus- tai sieni-infektiot.
- Epäilty tai todettu tärykalvon puhkeaminen. Ciproxin-Hydrocortisonia ei tule käyttää välikorvatulehduksen (otitis media) hoitoon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita (anafylaktisia reaktioita) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet systeemisesti kinoloneja, joskus jo ensimmäisen annoksen jälkeen. Ciproxin-Hydrocortisonin käyttö tulee keskeyttää, jos ilmenee merkkejä paikallisesta tai yleisestä yliherkkydestä.

Kuten muillakin antibioottivalmisteilla, pitkäaikainen käyttö voi johtaa vastustuskykyisten organismien (myös sienet) liialliseen kasvuun.

Jos ilmenee superinfektio, tulee aloittaa asianmukainen hoito.

Tippapullon tiputuskärki sisältää luonnonkumia (lateksia), joka saattaa aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita.

Tämä lääkevalmiste sisältää 90 mg bentsyylialkoholia per 10 millilitraa, joka vastaa 9 mg/ml. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita ja lievää paikallisärsytystä.

Valmisteen käytöstä alle 2-vuotiailla lapsilla ei ole kliinistä kokemusta.

Näköhäiriö

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole kuvattu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Rotilla ja hiirillä on tehty lisääntymistutkimuksia annoksilla, jotka ovat olleet jopa kuusi kertaa suurempia kuin tavanomaiset päivittäiset suun kautta annettavat annokset ihmisille, eikä niissä ole tullut esiin näyttöä siprofloksasiinin aiheuttamasta hedelmällisyyden heikkenemisestä tai sikiövaurioista. Paikallisen hydrokortisonin vaikutuksia fertiilitettiin ei ole tutkittu.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja Ciproxin-Hydrocortisonin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa siprofloksasiinilla ei ole havaittu suoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Hydrokortisonilla tehdyissä eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ciproxin-Hydrocortisonin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Siprofloksasiini/metaboliitit erittyvät ihmisen rintamaitoon systeemisen annostelun jälkeen. Ei tiedetä, erittyvätkö paikallisesti käytettävät siprofloksasiini tai hydrokortisoni/metaboliitit äidinmaitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida kuitenkaan poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Ciproxin-Hydrocortison-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ciproxin-Hydrocortisonilla ei ole haitallista vaikutusta tai on vain hyvin vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Ciproxin-Hydrocortisonilla ei ole tunnettuja vaikutuksia ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa yleisin haittavaikutus oli korvan kutina, jota esiintyi alle 2 prosentilla potilaista.

Haittavaikutustaulukko

Ciproxin-Hydrocortisonin kliinisten tutkimuksien aikana on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia ja niiden esiintyvyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus
Infektiot	<i>Melko harvinainen</i> : ihon sieni-infektio.

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus
Hermosto	<i>Melko harvinainen:</i> huimaus, päänsärky, hypoestesia, parestesia.
Silmät	<i>Tuntematon:</i> näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4)
Kuulo ja tasapainoelin	<i>Yleinen:</i> korvan kutina. <i>Melko harvinainen:</i> korvakipu, korvan verentungos, epämiellyttävä tuntemus korvassa, korvakäytävän eryteema.
Ruoansulatuselimistö	<i>Melko harvinainen:</i> pahoinvointi
Ihon ja ihonalainen kudosis	<i>Melko harvinainen:</i> ihon hilseily, urtikaria, ihottuma (paikallinen reaktio), kutina.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Melko harvinainen:</i> lääkejäämät

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on ilmoitettu mm. seuraavia haittavaikutuksia. Niiden yleisyyttä ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Kuulo ja tasapainoelin	<i>Tuntematon:</i> hypakusia, tinnitus

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Ulkoisesti korvaan käytettynä aineosat ovat harvoin herkistäviä. Kuten minkä tahansa iholle levitettävän aineen tapauksessa, potilaalla voi kuitenkin esiintyä allerginen reaktio mille tahansa valmisteen aineosista. Paikallisesti käytettävien fluorokinolonien käytön yhteydessä esiintyy hyvin harvoin (yleistynyttä) ihottumaa, toksista epidermolyyysiä, hilseilevää ihotulehdusta, Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja urtikariaa. Lääkejäämiin saattaa liittyä epämukavuuden tunnetta ulommassa korvakäytävässä ja kuulemishäiriöitä (kuurous, hypakusia tai korvakipu).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Merkittäviä toksisia vaikutuksia ei oleteta esiintyvän akuutin korvaan annostellun yliannoksen yhteydessä, ei myöskään, jos Ciproxin-Hydrocortisonia vahingossa niellään.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeutinen ryhmä: korvatautien lääkkeet, kortikosteroidien ja mikrobilääkkeiden yhdistelmävalmisteet, hydrokortisoni ja mikrobilääkkeet

ATC-koodi: S02CA03

Siprofloksasiini on laajakirjoinen fluorikinoloneihin kuuluva mikrobilääke, jonka on osoitettu vaikuttavan antimikrobisesti ulkokorvan tulehduksia aiheuttaviin bakteereihin. Hydrokortisoni on kortikosteroidi, jolla on anti-inflammatorinen vaikutus.

Siprofloksasiinin vaikutus perustuu bakteerin DNA-gyraasin estymiseen. Siprofloksasiinin nopea bakterisidinen vaikutus kohdistuu sekä jakautumis- että lepovaiheessa oleviin bakteereihin, vaikka vaikutus onkin lepovaiheessa hitaampi.

Siprofloksasiini on *in vitro* -tutkimuksissa tehonnut hyvin lähes kaikkiin gramnegatiivisiin patogeeneihin, myös *Pseudomonas aeruginosaan*. Se tehoaa myös grampositiivisiin bakteereihin, kuten metisilliinille herkkiin stafylokokkeihin ja streptokokkeihin; tällöin tulisi kuitenkin tehdä herkkyysmääritys ennen hoidon aloittamista. Anaerobiset bakteerit ovat tavallisesti resistenttejä.

3 tipan kerta-annos Ciproxin-Hydrocortisonia vastaa noin 0,18 mg:aa siprofloksasiinia. Tällä annoksella saadaan aikaan paikalliset siprofloksasiinipitoisuudet, jotka selvästi ylittävät ulkokorvan tulehdusta aiheuttavien bakteerien MIC-arvot.

In vitro -herkkyysmäärityksen tulokset niillä patogeeneilla, joihin siprofloksasiinin on osoitettu tehoavan kliinisesti:

In vitro -tutkimustulokset
(Euroopan Yhteisön alue)

Patogeeni, johon kliininen teho on osoitettu: MIC-arvo (mikrog/ml)

<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5
<i>Enterococcus faecialis</i>	≥ 0,5 – ≤ 4,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≥ 0,5 – ≤ 4,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	≥ 0,5 – ≤ 1,0

Resistenssi siprofloksasiinille kehittyy hitaasti ja vaiheittain (monivaiheisesti).

Siprofloksasiinilla ei ole todettu plasmidivälitteistä resistenssin kehittymistä, jota esiintyy beetalaktaamiantibiooteilla, aminoglykosideilla ja tetrasykliineillä.

Vaikutustapansa johdosta siprofloksasiinilla ei ole todettu ristiresistenssiä muiden tärkeiden, kemialliselta rakenteeltaan erilaisten antibioottien, kuten penisilliinien, kefalosporiinien, aminoglykosidien, tetrasykliinien, makrolidi- tai peptidiantibioottien, sulfonamidien, trimetopriimin tai nitrofuraanijohdosten kanssa. Kemiallisen rakenteensa vuoksi siprofloksasiini tehoaa myös beetalaktamaasia muodostaviin bakteereihin.

Ristiresistenssiä on todettu esiintyvän kinoloniryhmän sisällä (gyraasi-inhibiittorit). Koska useimmat patogeenit ovat kuitenkin primääristi herkkiä siprofloksasiinille, esiintyy siprofloksasiinilla vähemmän ristiresistenssiä kuin muilla saman ryhmän aineilla. Siten siprofloksasiini tehoaa usein myös sellaisiin taudinaiheuttajiin, jotka ovat resistenttejä muille kinoloneille.

5.2 Farmakokinetiikka

Ciproxin-Hydrocortisonilla ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia, koska odotettavissa olevat siprofloksasiinipitoisuudet seerumissa 0,2 % korvatippasuspension (kerta-annos vastaa noin 0,18 mg:aa siprofloksasiinia) annostelun jälkeen jäisivät alle nykyisen pitoisuusmääritysmenetelmän detektorajojen (detektoraja 5 mikrog/l). Vaikka paikallisesti annettu annos imeytyisi täydellisesti, voitaisi oraalisesta annostelusta saatujen tietojen perusteella olettaa siprofloksasiinipitoisuuksien olevan steady state -tilassa vain noin 3 mikrog/l.

Kroonista märkivää välikorvan tulehdusta sairastavilla lapsilla ei ole todettu mitattavissa olevia siprofloksasiinipitoisuuksia plasmassa 0,3 % siprofloksasiinikorvatippojen annostelun jälkeen.

Hydrokortisonin imeytyminen paikallisen annostelun yhteydessä on yleensä vähäistä ja vaihtelee suuresti riippuen annostelukohdasta. Seerumista tehdyillä pitoisuusmäärityksillä olisi mahdotonta erottaa hyvin pieniä eksogeenisiä hydrokortisonipitoisuuksia (kerta-annoksessa 0,9 mg hydrokortisonia) endogeenisestä kortisolituotannosta. Korvaan annostelun yhteydessä ei ole tehty hydrokortisonin pitoisuusmäärityksiä seerumista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläinmalleilla tehtyjen prekliinisten tutkimusten perusteella Ciproxin-Hydrocortison ei ole ototoksinen eikä ärsytä ihoa. Tutkimusten kesto oli pisimmillään 30 päivää ja tutkitut annokset olivat 20–50 kertaa niin suuria kuin ihmisillä käytettävät terapeutiset annokset.

Hiirillä ja rotilla on suoritettu pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia. Kahden vuoden päivittäisen suun kautta annostelun jälkeen ei ole näyttöä siitä, että siprofloksasiinilla olisi karsinogeenisiä tai kasvaimia muodostavia vaikutuksia näissä lajeissa.

Siprofloksaanilla on suoritettu kahdeksan *in vitro* -mutageenisuustestiä ja testitulokset luetellaan seuraavassa:

Salmonella/mikrosomitesti (negatiivinen)

E. coli -DNA:n korjaustesti (negatiivinen)

Hiiren lymfoomasolujen forward-mutaatiomääritys (positiivinen)

Kiinanhamsterin *V₇₉* -solujen HGPR-testi (negatiivinen)

Syyrianhamsterin alkiosolujen transformaatiomääritys (negatiivinen)

Saccharomyces cerevisiae pistemutaatiomääritys (negatiivinen)

Saccharomyces cerevisiae mitoottinen crossover- ja geenikonversiomääritys (negatiivinen)

Rotan hepatosyyttien DNA-korjausmääritys (positiivinen)

Kaksi testiä kahdeksasta oli siis positiivisia, mutta seuraavien *in vivo* -testijärjestelmien tulokset olivat negatiiviset:

Rotan hepatosyyttien DNA-korjausmääritys

Mikrotumatesti (hiiret)

Dominoiva letaalitutkimus (hiiret)

Hedelmällisyys ei heikentynyt, kun hiirille ja rotille annettiin siprofloksasiinia annoksina, jotka olivat jopa kuusi kertaa suurempia kuin tavanomainen annos ihmisille. Merkkejä teratogeenisuudesta ei myöskään havaittu, kun siprofloksasiinia annettiin tiineille hiirille, rotille ja kaneille. Teratogeenisiä vaikutuksia on raportoitu, kun hiirille, rotille, kaneille, hamstereille ja marsuille on annettu hydrokortisonia.

Siprofloksasiinin ja sen sukuisten lääkkeiden on osoitettu aiheuttavan artropatiaa joidenkin lajien kasvuikäisissä eläimissä suun kautta annettuna. Tutkimuksessa, jossa annettiin siprofloksasiinia sisältäviä silmäliuoksia paikallisesti silmään korkeintaan 0,75 %:n pitoisuuksina yhden kuukauden ajan, ei havaittu nivelvaurioita kasvuikäisillä beaglekoirilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polysorbaatti 20

Natriumasetaattitrihydraatti

Jäätikkahappo

Bentsyylialkoholi

Fosfoliponi 90H

Natriumkloridi

Polyvinyylialkoholi

Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamattomana: 2 vuotta (ilman tiputinta).

Avattuna: 14 vuorokautta (kun tiputin on paikallaan pullossa).

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Älä säilytä kylmässä.

Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Lasipullo (USP-tyyppi 1), jossa on polypropeenista valmistettu kierrekorkki.

Pakkauskoko: 1 x 10 ml.

Jokaisessa pakkauksessa on myös tiputin, johon kuuluu pipettiosa (polyeteeniä), polypropeenikorkki ja kumipää.

Polypropeenikorkki vaihdetaan tipputimeen ennen käyttöä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Finland Oy
Metsänneidonkuja 10
FI-02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13316

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31. elokuuta 1998

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. syyskuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.6.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ciproxin-Hydrocortison 2 mg/ml + 10 mg/ml örondroppar, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml suspension innehåller ciprofloxacinhydroklorid motsvarande 2 mg ciprofloxacin och 10 mg hydrokortison.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Detta läkemedel innehåller bensylalkohol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Örondroppar, suspension.

Vit eller naturvit, något viskos suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av akut extern otit orsakad av ciprofloxacin känsliga bakterier, också då den orsakats av *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter anitratus (baumannii)*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus faecalis* eller *Proteus mirabilis*.

4.2 Doserings- och administreringsätt

Dosering

Barn över 2 år och vuxna, inklusive äldre

3 droppar i det infekterade örat två gånger dagligen i 7 dagar.

Lever- och njursvikt

Säkerhet och effekt för Ciproxin-Hydrocortison vid behandling av patienter med lever- eller njursvikt har inte fastställts.

Administreringsätt

Avsedd för användning i örat.

Skaka flaskan väl innan administrering. Flaskan och dess innehåll bör uppnå rumstemperatur innan administrering.

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

När örondropparna administreras ska patienten ligga ner så att örat som ska behandlas är vänt uppåt. Patienten bör ligga kvar i samma position under minst 30 sekunder så att dropparna fördelar sig jämnt i hörselgången. Vid behov appliceras dropparna även i det andra örat.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, andra kinoloner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Virus- eller svampinfektioner i den yttre delen av hörselgången.
- Misstänkt eller konstaterad perforation av trumhinnan. Ciproxin-Hydrocortison ska inte användas för behandling av otitis media.

4.4 Varningar och försiktighet

Allvarliga och ibland fatala överkänslighetsreaktioner (anafylaktiska reaktioner) har rapporterats hos patienter som har fått systemiska kinoloner, ibland redan efter den första dosen. Användningen av Ciproxin-Hydrocortison bör avbrytas om tecken på lokal eller generell överkänslighet uppkommer.

Liksom med andra antibakteriella preparat kan långvarig användning medföra överväxt av resistenta organismer (inklusive svamp).

Om en superinfektion uppstår bör lämplig behandling sättas in.

Flaskans droppspets innehåller naturgummi (latex) som kan ge allvarliga allergiska reaktioner.

Detta läkemedel innehåller 90 mg bensylalkohol per 10 milliliter motsvarande 9 mg/ml. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner och mild lokal irritation.

Klinisk erfarenhet av användning av preparatet för barn under 2 år saknas.

Synstörning

I samband med användning av systemiska eller topikala kortikosteroider kan det förekomma rapporter om synstörningar. Om en patient uppvisar symtom såsom dimsyn eller andra synstörningar bör personen hänvisas till ögonläkare, som bedömer möjliga orsaker till symtomen. Det kan vara fråga om katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati som har rapporterats efter användning av systemiska eller topikala kortikosteroider.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Inga kliniskt betydelsefulla interaktioner har beskrivits.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Reproduktionsstudier har utförts på råttor och möss med doser som varit upp till sex gånger högre än de normala orala dagsdoser för människa, och i dem har det inte framkommit något som tyder på att ciprofloxacin minskar fertiliteten eller orsakar fosterskador. Effekterna av lokalt administrerat hydrokortison på fertiliteten har inte undersökts.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av Ciproxin-Hydrocortison i gravida kvinnor. Inga direkta reproduktionstoxiska effekter av ciprofloxacin har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3). I djurstudier med hydrokortison har reproduktionstoxicitet observerats (se avsnitt 5.3). Ciproxin-Hydrocortison rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Ciprofloxacin/metaboliter utsöndras i bröstmjolk hos människa efter systemisk administrering. Det är okänt om lokalt administrerat ciprofloxacin eller hydrokortison/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Ciproxin-Hydrocortison efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ciproxin-Hydrocortison har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Ciproxin-Hydrocortison har inga kända effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska prövningar var den vanligaste biverkningen öronklåda, som förekom hos under 2 procent av patienterna.

Biverkningstabell

Under kliniska prövningar med Ciproxin-Hydrocortison har följande biverkningar rapporterats, och frekvensen har fastställts 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). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Biverkning
Infektioner	<i>Mindre vanliga</i> : svampinfektion på huden
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Mindre vanliga</i> : svindel, huvudvärk, hypoestesi, parestesi
Ögon	<i>Ingen känd frekvens</i> : dimsyn (se även avsnitt 4.4)
Öron och balansorgan	<i>Vanliga</i> : öronklåda <i>Mindre vanliga</i> : öronvärk, hyperemi i örat, obehagskänsla i örat, erytem i hörselgången
Magtarmkanalen	<i>Mindre vanliga</i> : illamående
Hud och subkutan vävnad	<i>Mindre vanliga</i> : exfoliering, urtikaria, utslag (lokal reaktion), pruritus
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Mindre vanliga</i> : läkemedelsrester

I uppföljningen efter godkännande för försäljning har bl.a. följande biverkningar rapporterats. Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data.

Organsystem	Biverkning
--------------------	-------------------

Organsystem	Biverkning
Öron och balansorgan	Ingen känd frekvens: hypacusis, tinnitus

Beskrivning av valda biverkningar

Vid utvärtes användning i örat är innehållsämnen sällan sensibiliserande. Liksom 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 administrerade fluorokinoloner har följande reaktioner uppstått i mycket sällsynta fall: utslag (generaliserade), toxisk epidermolys, exfoliativ dermatit, Stevens–Johnsons syndrom och urtikaria.

Läkemedelsresterna kan vara förenade med obehagskänsla i den yttre hörselgången och hörselstörningar (dövhet, hypacusis eller öronvärk).

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 via:

webbsida: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga betydande toxiska effekter antas uppkomma i samband med akut överdos administrerad i örat, och inte heller om Ciproxin-Hydrocortison sväljs av misstag.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid öronsjukdomar, kortikosteroider i kombination med antiinfektiva medel, hydrokortison och antiinfektiva medel

ATC-kod: S02CA03

Ciprofloxacin är ett fluorokinolonantibiotikum med brett spektrum som har visats ha antimikrobiell effekt på bakterier som orsakar extern otit. Hydrokortison är en kortikosteroid som har antiinflammatorisk effekt.

Effekten av ciprofloxacin baserar sig på hämning av DNA-gyras. Ciprofloxacinets snabba baktericida effekt riktas mot bakterier i såväl delnings- som vilofas, även om effekten är långsammare i vilofasen.

I *in vitro*-studier har ciprofloxacin uppvisat god effekt på nästan alla gramnegativa patogener, inklusive *Pseudomonas aeruginosa*. Substansen har också effekt på grampositiva bakterier såsom meticillinkänsliga stafylokocker och streptokocker. En bedömning av känsligheten bör dock göras innan behandling inleds. Anaeroba bakterier är vanligen resistent.

En enkeldos om 3 droppar Ciproxin-Hydrocortison motsvarar ca 0,18 mg ciprofloxacin. Denna dos får till stånd lokala ciprofloxacin-koncentrationer som klart överskrider MIC-värdena för bakterierna som orsakar extern otit.

Resultat av känslighetsbedömning *in vitro* för de patogener som ciprofloxacin visats ha klinisk effekt på:

Patogen, på vilken klinisk effekt påvisats:	Resultat av <i>in vitro</i> -studier (Europeiska gemenskapens område)
	MIC-värde ($\mu\text{g/ml}$)
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 0,5$
<i>Enterococcus faecalis</i>	$\geq 0,5 - \leq 4,0$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$\geq 0,5 - \leq 4,0$
<i>Staphylococcus aureus</i>	$\geq 0,5 - \leq 1,0$

Resistensutveckling mot ciprofloxacin sker långsamt och stegvis (i flera faser).

Utveckling av plasmidmedierad resistens, som förekommer hos betalaktamantibiotika, aminoglykosider och tetracykliner, har inte konstaterats hos ciprofloxacin.

På grund av verkningsmekanismen förekommer ingen korsresistens mellan ciprofloxacin och andra viktiga antibiotika med annorlunda kemisk struktur, såsom penicilliner, cefalosporiner, aminoglykosider, tetracykliner, makrolid- eller peptidantibiotika, sulfonamider, trimetoprim eller nitrofuranderivat. Tack vare sin kemiska struktur har ciprofloxacin effekt även på betalaktamasproducerande bakterier.

Korsresistens har konstaterats inom kinolongruppen (gyrshämmare). Eftersom de flesta patogener ändå är primärt känsliga för ciprofloxacin förekommer korsresistens i mindre grad hos ciprofloxacin än hos andra substanser i samma grupp. Därmed har ciprofloxacin ofta effekt också på sådana sjukdomsalstrare som är resistenta mot andra kinoloner.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Inga farmakokinetiska undersökningar har gjorts med Ciproxin-Hydrocortison eftersom den förväntade koncentrationen av ciprofloxacin i serum efter administrering av örondroppar, suspension 0,2 % (en enkeldos motsvarar ca 0,18 mg ciprofloxacin) skulle stanna under detektionsgränsen för den nuvarande metoden för koncentrationsbestämning (detektionsgräns 5 $\mu\text{g/l}$). Även om en lokalt administrerad dos absorberades fullständigt kan man utgående från data om oral administrering anta att jämviktskoncentrationen (steady state) för ciprofloxacin endast skulle uppgå till ca 3 $\mu\text{g/l}$.

Hos barn med kronisk suppurativ otitis media har inga mätbara ciprofloxacin-koncentrationer i plasma konstaterats efter administrering av ciprofloxacin-örondroppar 0,3 %.

Absorptionen av hydrokortison i samband med lokal administrering är i allmänhet obetydlig och varierar stort beroende på administreringsstället. I mätningar av koncentrationen i serum skulle det vara omöjligt att särskilja en mycket liten exogen koncentration av hydrokortison (en enkeldos innehåller 0,9 mg hydrokortison) från den endogena kortisolproduktionen. Inga mätningar av hydrokortisonkoncentrationen i serum har gjorts i samband med administrering i örat.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska studier gjorda på djurmodeller har visat att Ciproxin-Hydrocortison inte är ototoxiskt och inte irriterar huden. Studierna pågick som längst i 30 dagar och de undersökta doserna var 20–50 gånger högre än de terapeutiska doserna för människa.

Långtidsstudier med avseende på karcinogenicitet har gjorts på möss och råttor. Dagliga orala doser under två års tid gav inga tecken på att ciprofloxacin skulle ha karcinogena eller tumörbildande effekter hos dessa arter.

Åtta *in vitro*-mutagenitetstester med ciprofloxacin har utförts och testresultaten presenteras nedan:

Salmonella/mikrosomtest (negativt)

Reparationstest av *E. coli*-DNA (negativt)

Bedömning av framåtmutationer i lymfoceller från mus (positivt)

HGPRT-test på V₇₉-celler från kinesisk hamster (negativt)

Bedömning av transformering i embryoceller från syrisk hamster (negativt)

Bedömning av punktmutationer hos *Saccharomyces cerevisiae* (negativt)

Bedömning av mitotisk crossover- och genkonversion hos *Saccharomyces cerevisiae* (negativt)

Reparationstest av hepatocyt-DNA hos råttor (positivt)

Två tester av åtta var alltså positiva, men resultaten av följande *in vivo*-tester var negativa:

Reparationstest av hepatocyt-DNA hos råttor

Test på mikrokärnor (möss)

Bedömning av dominant letalitet (möss)

Fertiliteten försämrades inte när det till möss och råttor gavs ciprofloxacin i doser som var upp till sex gånger högre än den normala dosen för människa. Inga tecken på teratogenicitet observerades heller när ciprofloxacin gavs till dräktiga möss, råttor och kaniner. Teratogena effekter har rapporterats när hydrokortison har getts till möss, råttor, kaniner, hamstrar och marsvin.

Ciprofloxacin och besläktade läkemedel har vid oral administrering visats orsaka artropati i individer i växande ålder hos vissa djurarter. Inga ledsador observerades hos beaglehundar i växande ålder i en studie där man under en månads tid gav topikalt administrerade okulära lösningar innehållande ciprofloxacin i koncentrationer om högst 0,75 %.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 20
Natriumacetattrihydrat
Isättika
Bensylalkohol
Fosfolipon 90H
Natriumklorid
Polyvinylalkohol
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad: 2 år (utan droppinsats).

Öppnad: 14 dygn (när droppinsatsen är monterad på flaskan).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i skydd mot kyla.

Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasflaska (USP-typ 1) med skruvkork av polypropen.

Förpackningsstorlek: 1x10 ml.

I varje förpackning finns också en droppinsats som består av en pipett (polyeten), polypropenkork och en gummiboll.

Polypropenkorken byts ut till droppinsatsen före användning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Finland Oy
Skogsjungfrugränden 10
FI-02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13316

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 31 augusti 1998

Datum för den senaste förnyelsen: 18 september 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.6.2020