

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clotic 10 mg/ml korvatipat, liuos, kerta-annospakkaus

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yhdessä ml:ssa liuosta on 10 mg klotrimatsolia.

Kussakin kerta-annospakkauksessa on 0,2 ml liuosta, jossa on 2 mg klotrimatsolia.

Kustakin kerta-annospakkauksesta saa noin 0,17 ml liuosta, jossa on 1,7 mg klotrimatsolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Korvatipat, liuos, kerta-annospakkaus (korvatipat).

Kirkas ja väritön liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Clotic on tarkoitettu aikuisten, nuorten ja yli 1 kuukauden ikäisten lasten korvakäytävän sieni-infektion (otomykoosin) hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Tiputa yhden kerta-annospakkauksen sisältö hoidettavaan korvakäytävään kahdesti päivässä (aamulla ja illalla, mieluiten 12 tunnin välein) 14 peräkkäisenä päivänä.

#### *Pediatriset potilaat*

Clotic-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 1 kuukauden ikäisten ja sitä nuorempien lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Korvaan.

Liuosta on lämmitettävä ennen käyttöä pitämällä kerta-annospakkausta kädessä 1–2 minuuttia. Näin vältetään korvakäytävään tiputetun kylmän liuoksen mahdollisesti aiheuttama epämukavuus tai huimaus. Potilaan on maattava hoidettava korva ylöspäin ja tipat on tiputettava tässä asennossa korvakäytävään, vetäen samalla useita kertoja varovasti korvalehdestä. Tässä asennossa pitäisi pysyä noin 1 minuutin ajan, jotta tipat pääsevät paremmin korvaan.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktioita on raportoitu potilailla, joita on hoidettu muilla imidatsolijohdannaisilla. Jos potilaalla ilmenee vakava yliherkkyysreaktio, klotrimatsolihoito on lopetettava välittömästi ja aloitettava riittävät ensihoitotoimenpiteet. Klotrimatsolin ja muiden imidatsolijohdannaisien välinen

ristireaktiivisuus on mahdollinen. Klotrimatsolia on annettava varoen potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt yliherkkyyttä muille imidatsolijohdannaisille.

#### Käyttö potilailla, joiden tärykalvo ei ole ehjä

Klotrimatsoliliuoksen antamista korvaan ei suositella potilaille, joilla on puhjennut tärykalvo, koska näillä potilailla on raportoitu haittavaikutuksena korvakipua, eikä muiden haittavaikutusten, mukaan lukien ototoksisuuden, riskiä ole tutkittu riittävästi kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1). Jos potilas, jolla on reitetty tärykalvo, tarvitsee hoitoa Clotic:llä, haittavaikutusten tarkka seuranta on tarpeen.

#### Antoreitti

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu käytettäväksi vain korvaan. Vältä aineen joutumista silmiin. Jos klotrimatsolia joutuu vahingossa silmiin, huuhtelee niitä runsaalla vedellä ja ota tarvittaessa yhteyttä silmälääkäriin.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Clotic-valmisteelle ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

Jos samaa reittiä on annettava useampaa kuin yhtä lääkevalmistetta, on suositeltavaa antaa ne erillään.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Tietoja klotrimatsolin käytöstä raskaana olevilla naisilla on vain vähän. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Lääkkeen käytöstä korvaan ei odoteta aiheutuvan raskaudenaikaisia vaikutuksia, koska systeemisen altistuksen klotrimatsolille odotetaan olevan hyvin pieni (ks. kohta 5.2).

Clotic-valmistetta voidaan käyttää raskauden aikana, mutta vain lääkärin seurannassa.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö klotrimatsoli tai sen aineenvaihduntatuotteet ihmisen rintamaitoon. Lääkkeen käytöstä korvaan ei odoteta aiheutuvan vaikutuksia imettävälle vastasyntyneelle/imeväiselle, koska imettävän naisen systeemisen altistuksen klotrimatsolille odotetaan olevan hyvin pieni (ks. kohta 5.2).

Clotic-valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

#### Hedelmällisyys

Tietoja klotrimatsolin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu hedelmällisyyden heikkenemistä (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Clotic-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Kun klotrimatsolia on käytetty korvaan, voi esiintyä huimausta, päänsärkyä ja parestesiaa (ks. kohta 4.8).

### **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin kliinisissä tutkimuksissa, joissa aikuispotilaille annettiin korvaan klotrimatsoliliuosta, jonka pitoisuus oli 10 mg/ml (taulukko 1). Haittavaikutukset on luokiteltu niiden esiintymistiheyden ja elinjärjestelmäluokituksen mukaan. Esiintymistiheysluokat ovat seuraavat: 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 ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin

esiintymistiheysryhmässä haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1. Haittavaikutusten esiintymistiheys elinjärjestelmäluokituksen mukaan**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<i>Hermosto</i>	Melko harvinainen	Päänsärky, huimaus, parestesia
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	Melko harvinainen	Tärykalvon puhkeaminen, korvakipu, tinnitus
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Melko harvinainen	Hoitokohdan kipu

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu, kun klotrimatsolia on annettu korvaan. Clotic-valmisteen yliannostus on epätodennäköinen yksittäisen annoksen pienen koon vuoksi.

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: otologiset lääkkeet, infektio-lääkkeet, ATC-koodi: S02AA.

#### Vaikutusmekanismi

Klotrimatsoli on imidatsolijohdannainen, joka vaikuttaa sieniin estämällä ergosterolisynteesiä. Ergosterolisynteesin estäminen aiheuttaa sienen solulimakalvoston rakenteellisen ja toiminnallisen heikentymisen.

Klotrimatsolin vaikutustapa on pääasiassa fungistaattinen tai fungisidinen riippuen klotrimatsolin määrästä infektiokohdassa. Riittävä *in vitro* -aktiivisuus on osoitettu lisääntyviä sienielementtejä vastaan, mutta ei sieni-itiöitä vastaan.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Clotic-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, joihin osallistui aikuispotilaita, joilla oli otomykoosi (CLEAR-1- ja CLEAR-2-tutkimukset). Näihin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joilla oli tärykalvon puhkeama, tympanostomiaputki tai joille oli tehty edeltävä kartiolisäkkeen puhdistusleikkaus. Hoito-ohjelma koostui yhdestä kerta-annospakkauksesta Clotic-valmistetta kaksi kertaa vuorokaudessa 14 päivän ajan.

Mukana olleista 394 potilaasta 228 potilaalla (157 klotrimatsoliryhmässä ja 71 lumelääkeryhmässä) oli lähtötilanteessa positiivinen sienipatogeeniviljelmä (mykologinen hoitoaikeen mukainen [mycological intent-to-treat, MITT] populaatio). MITT-populaatiossa mediaani-ikä oli 53 vuotta (vaihteluväli 19–89

vuotta), 33 % potilaista oli vähintään 65-vuotiaita ja 54 % oli miehiä. Rodun suhteen 86 % oli valkoihoisia ja etnisyyden suhteen 28 % oli latinalaisamerikkalaisia. Lähtötilanteen patogeeni oli 73,7 %:lla potilaista *Aspergillus* spp. ja 47,4 %:lla potilaista *Candida* spp. (joillakin potilaista oli useampi kuin yksi lähtötilanteen patogeeni). 79,4 %:lla potilaista lähtötilanteen viljelmä oli positiivinen sekä sieni- että bakteeripatogeenien suhteen. Kahdellakymmenellä prosentilla (21 %) potilaista oli molemminpuolinen otomykoosi.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli se MITT-populaation osuus potilaista, joilla hoito johti paranemiseen (mykologiseen ja kliiniseen paranemiseen) 10 päivän kuluttua hoidon päättymisestä. Molemmissa tutkimuksissa Clotic-valmisteen osoitettiin olevan ensisijaisen tehon päätetapahtuman osalta tilastollisesti parempi lumelääkkeeseen verrattuna.

Kun arvioitiin yksilöllisesti kliinisiä merkkejä ja oireita (kutina, korvavuoto, korvan täyteys ja otalgia) ja mykologista tulosta (sienen häviäminen vs. ei häviäminen), Clotic-valmisteen osoitettiin olevan myös parempi lumelääkkeeseen verrattuna.

Tärkeimmän päätetapahtuman yhdistetyt tulokset (CLEAR-1 ja CLEAR-2) on esitetty alla olevassa taulukossa:

**Taulukko 2. Ensisijainen tehon päätetapahtuma (CLEAR-1- ja CLEAR-2-tutkimusten yhdistetty analyysi)**

Hoitovaste MITT-populaatiossa	Klotrimatsoli, N=157 n (%)	Plasebo N=71 n (%)	Yhteensä N=228 n (%)
Hoito johti paranemiseen	107 (68,2 %)	18 (25,4 %)	125 (54,8 %)
Hoito ei johtanut paranemiseen	50 (31,8 %)	53 (74,6 %)	103 (45,2 %)
Ero hoidosta johtuvassa paranemisasteessa (95 %:n CI)*		42,8 % (29,4 %, 54,2 %)	
p-arvo		<0,0001	

\* hoitoryhmien välisen eron 95 %:n luottamusväli perustuu Miettinen-Nurminen-menetelmään

### Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustuloksia Clotic-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien korvakäytävän sienitulehduksen (otomykoosin) hoidossa. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Korvaan annosteltavalla klotrimatsolilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

Farmakokineettiset tutkimukset, joissa lääkeainetta on annosteltu iholle, ovat osoittaneet, että vain hyvin vähän klotrimatsolia imeytyy ehjän tai tulehtuneen ihon kautta ihmisen verenkiertoon. Paikallisesti iholle levitetty klotrimatsoli ei aiheuta mitattavissa olevia systeemisiä vaikutuksia tai haittavaikutuksia.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Suun kautta tapahtuvan toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kun 1-%:sta klotrimatsoliliuosta ja PEG:a levitettiin päivittäin paikallisesti rotan välikorvaan 5 päivän ajan, havaittiin sisäkorvan toimintaan kohdistuva toksinen vaikutus. PEG:n ja muiden alkoholiliuottimien on raportoitu aiheuttavan sisäkorvan ototoksisuutta.

Klotrimatsoli ei ollut teratogeeninen hiirillä, rotilla ja kaniineilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa suun kautta annetuilla annoksilla, jotka ylittivät riittävästi ihmisille suositellun enimmäisvuorokausiannoksen.

Rotilla tehdyssä yhdistetyssä hedelmällisyys-, alkio-sikiö- ja syntymän jälkeisessä kehitystutkimuksessa klotrimatsolin havaittiin liittyvän emoon kohdistuvaan toksisuuteen, alkiotoksisuuteen, pienentyneeseen sikiön painoon ja poikasten eloonjäämisen vähenemiseen vain suun kautta annetuilla annoksilla, jotka ylittivät selvästi vastaavan ihmisen maksimiannoksen. Haitallisia vaikutuksia kiimakierron keston, hedelmällisyyteen tai raskauden keston ei havaittu.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Makrogoli.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

Kerta-annospakkaukset on käytettävä 30 päivän kuluessa pussin avaamisesta. Hävitä kerta-annospakkaus heti käytön jälkeen.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä kerta-annospakkaukset pussin avaamisen jälkeen alle 25 °C.

Pidä kerta-annospakkaukset alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Läpikuultavat pienitiheyspolyeteenistä (LDPE:stä) valmistetut kerta-annospakkaukset, joissa on irti kierrettävä korkki ja 0,2 ml liuosta.

Kukin pakkaus sisältää 30 kerta-annospakkausta 3 alumiinifoliopussissa.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Laboratorios Salvat, S.A.  
Gall, 30-36 - 08950  
Esplugues de Llobregat  
Barcelona - Espanja

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

42285

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29/08/2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi) verkkosivuilla.

## **PRODUKTRESUMÉ**



## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clotic 10 mg/ml örondroppar, lösning i endosbehållare

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 10 mg klotrimazol.

Varje endosbehållare med 0,2 ml lösning motsvarar 2 mg klotrimazol.

Varje endosbehållare levererar ungefär 0,17 ml lösning, vilket motsvarar 1,7 mg klotrimazol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Örondroppar, lösning i endosbehållare (örondroppar).

Klar och färglös lösning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Clotic är indikerat för behandling av extern svampotit (otomykos) hos vuxna, ungdomar och barn över 1 månads ålder (se avsnitt 4.4 och 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Innehållet i en endosbehållare droppas ner i det affecterad örats hörselgång två gånger om dagen (morgon och kväll, gärna med 12 timmar mellan doserna) under 14 dagar i följd.

#### *Pediatrisk population*

Säkerheten och effekten för Clotic hos barn upp till 1 månad gamla har inte fastställts.

Inga uppgifter finns tillgängliga

#### Administreringsätt

Användning i örat.

Lösningen ska värmas innan användning genom att endosbehållaren hålls i handen under 1 till 2 minuter. Detta kommer att undvika obehag och yrsel som kan bli resultatet av instillation av en kall lösning i hörselgången. Patienten ska ligga med det affecterade örat vänt uppåt. Därefter ska dropparna instilleras i hörselgången medan man försiktigt drar ytterörat uppåt och utåt några gånger. Patienten ska ligga kvar i denna position i cirka 1 minut för att underlätta penetration av dropparna i örat.

### 4.3 Kontraindikationer

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som har behandlats med andra imidazolderivat. Om en allvarlig överkänslighetsreaktion inträffar ska behandlingen med klotrimazol omedelbart avbrytas och adekvata akutåtgärder vidtas. Korsreaktivitet mellan klotrimazol och andra

imidazolderivat kan förekomma. Klotrimazol ska användas med försiktighet av patienter med en historia av överkänslighet mot andra imidazolderivat.

#### Användning på patienter med skadad trumhinna

Otikal administrering av klotrimazolösning rekommenderas inte till patienter med perforerad trumhinna eftersom öronsmärta har rapporterats som en biverkning hos dessa patienter och risken för andra biverkningar, inklusive ototoxicitet, inte har undersökts tillräckligt i kliniska studier (se avsnitt 5.1). Om en patient med perforerad trumhinna behöver behandling med Clotic är det nödvändigt med noggrann övervakning av biverkningar.

#### Administreringsväg

Detta läkemedel är endast avsett för användning i örat. Undvik kontakt med ögonen. Om du oavsiktligt får klotrimazol i ögonen, tvätta noggrant med vatten och ta kontakt med en ögonläkare om nödvändigt.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts med Clotic

Om mer än ett läkemedel behöver administreras på samma sätt är rekommendationen att administrera dem vid olika tidpunkter.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns begränsad information om användning av klotrimazol hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat på fortplantningstoxicitet (se avsnitt 5.3). Vid användning i örat finns ingen förväntad påverkan under graviditet eftersom den mängd klotrimazol som tas upp av kroppen kan antas vara mycket liten (se avsnitt 5.2).

Clotic kan användas vid graviditet, men bara under läkarens överinseende.

#### Amning

Det är okänt om klotrimazol eller dess nedbrytningsprodukter utsöndras i modersmjölken. Vid användning i örat finns ingen förväntad påverkan på det ammande spädbarnet eftersom den mängd klotrimazol som tas upp av den ammande kvinnans kropp kan antas vara mycket liten (se avsnitt 5.2).

Clotic kan användas vid amning.

#### Fertilitet

Det finns ingen information om effekten av klotrimazol på den mänskliga fortplantningsförmågan. Studier på råttor har inte visat på någon nedsättning av fortplantningsförmågan (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Clotic har en mindre påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel, huvudvärk och parestesi kan uppkomma efter användning av klotrimazol i örat (se avsnitt 4.8).

### **4.8 Biverkningar**

Följande biverkningar rapporterades vid de kliniska prövningarna för klotrimazol 10 mg/ml lösning för användning i örat hos vuxna patienter (tabell 1). Biverkningar klassificeras utifrån frekvens och plats i organsystemet. Kategorierna för frekvens definieras enligt följande: 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; ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgänglig information). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande ordning efter allvarlighetsgrad.

**Tabell 1. Frekvens för biverkningar uppdelat på systemorganklass**

Systemorganklass	Frekvens	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	Ovanliga	Huvudvärk, yrsel, parestesi
Öron och balansorgan	Ovanliga	Brusten trumhinna, öronvärk, tinnitus
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Ovanliga	Smärta på appliceringsområdet

#### 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för  
läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

#### **4.9 Överdoser**

Inga fall av överdosering har rapporterats efter administrering av klotrimazol i örat. En överdosering med Clotic är osannolik på grund av av den lilla storleken på endosbehållaren.

### **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

#### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Otologiska preparat, Antiinfektösa preparat, ATC-kod S02AA.

#### Verkningsmekanism

Klotrimazol är ett imidazolderivat som motverkar svampinfektion genom att hämma ergosterolsyntesen. När ergosterolsyntesen hämmas sker en strukturell och funktionell försämring av svampens cytoplasmatiska membran.

Klotrimazols verkningsmekanism är i första hand fungistatisk eller fungicid beroende på koncentrationen av klotrimazol på infektionsstället. Adekvat *in vitro*-aktivitet har påvisats gentemot prolifererande svampelement men inte mot svampsporier.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten för Clotic har utvärderats i två randomiserade, dubbelblindade, placebokontrollerade multicenterprövningar som genomförts på vuxna patienter med otomykos (CLEAR-1- och CLEAR-2-prövningarna). Patienter med perforerad trumhinna, inopererade rör i öronen eller som genomgått mastoidkirurgi exkluderades från dessa prövningar. Behandlingsschemat bestod av 1 endosbehållare med Clotic två gånger om dagen under en period på 14 dagar.

Av totalt 394 deltagare lämnade 228 personer (157 i klotrimazol-gruppen och 71 i placebo-gruppen) en positiv odling för en svamppatogen vid baslinjen (mycological intent-to-treat [MITT]-population). I MITT-populationen var medianåldern 53 år (intervall från 19 till 89 år), 33 % av deltagarna var 65 år och äldre, och 54 % var män. 86 % av deltagarna hade vit hudfärg, 28 % var latinamerikaner. De patogener som hittades vid baslinjen var *Aspergillus* spp. hos 73,7 % av deltagarna och *Candida* spp. hos 47,4 % av deltagarna (vissa deltagare bar på mer än en baslinjepatogen). Hos 79,4 % av

deltagarna var odlingen vid baslinjen positiv både för svamppatogener och bakteriepatogener. Tjugo en procent (21 %) av patienterna hade bilateral otomykos.

Det primära effektmåttet var andelen patienter som blivit botade av behandlingen (botad svampinfektion och kliniskt friska) 10 dagar efter behandlingens slut hos MITT-populationen. I båda studierna visade sig Clotic ge statistiskt bättre resultat än placebopreparat i förhållande till det primära effektmåttet.

Även vid individuell bedömning av kliniska tecken och symtom (pruritus, otorré, lock för öronen, öronvärk) och av svampinfektionen (infektionen försvunnen eller ej) visade sig Clotic ge ett bättre resultat än placebopreparat.

De sammanslagna resultaten (CLEAR-1 och CLEAR-2) för det primära effektmåttet presenteras i nedanstående tabell.

**Tabell 2. Primärt effektmått (samlad analys av CLEAR-1 och CLEAR-2-prövningarna)**

Svar på behandling i MITT-populationen	Klotrimazol N=157 n (%)	Placebo N=71 n (%)	Totalt N=228 n (%)
Botade av behandlingen	107 (68,2 %)	18 (25,4 %)	125 (54,8 %)
Inte botade av behandlingen	50 (31,8 %)	53 (74,6 %)	103 (45,2 %)
Skillnad i antal botade av behandling (95 % CI)* p-värde		42,8 % (29,4 %, 54,2 %)	
		< 0,0001	

\*95 % konfidensintervall för skillnaden mellan de olika behandlingsgrupperna baserat på Miettinen-Nurmiminen-metoden

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har avstått från kravet att studieresultat gällande Clotic ska lämnas in för alla undergrupper av den pediatrika populationen vid behandling av extern svampotit (otomykos). Se 4.2 för information om pediatrik användning.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det finns ingen farmakokinetisk information från kliniska prövningar av användning av klotrimazol i örat.

Farmakokinetiska undersökningar efter applicering på huden har visat att klotrimazol absorberas minimalt från intakt eller inflammerad huden in i den mänskliga blodcirkulationen. Klotrimazol som appliceras lokalt på huden leder inte till mätbara systemiska effekter eller biverkningar.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visar inte på några särskilda risker för människor baserat på studier av toxicitet vid upprepad oral dosering och genotoxicitet.

Efter daglig lokal applicering av klotrimazol 1 % lösning plus PEG i mellanörat på råttor under 5 dagar, observerades en toxisk effekt på öronsnäckans funktion i innerörat. PEG och andra alkoholhaltiga lösningsmedel har rapporterats orsaka örontoxicitet kopplad till öronsnäckan.

Klotrimazol var inte teratogent i reproduktionstoxicitetsstudier på möss, råttor och kaniner vid orala doser tillräckligt överstigande den maximala rekommenderade dagliga dosen för människor. I en kombinerad studie om fertilitet och embryo- och fosterutveckling och utveckling efter födelsen på råttor associerades klotrimazol med maternell toxicitet, embryotoxicitet, minskad fostervikt och

minskad överlevnad hos ungarna endast vid orala doser långt över den maximala humanekvivalenta dosen. Inga negativa effekter på den fertila periodens längd, fertiliteten eller dräktighetstiden observerades.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Macrogol.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

När påsen har öppnats ska endosbehållarna användas inom 30 dagar.

Kassera endosbehållaren omedelbart efter användning.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda temperaturanvisningar När påsen har öppnats ska endosbehållarna förvaras vid högst 25 °C.

Förvara endosbehållarna i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Genomskinliga endosbehållare gjorda av lågdensitetspolyeten (LDPE) med ett lock som kan vridas av, innehållande 0,2 ml lösning vardera.

Varje förpackning innehåller 30 endosbehållare i 3 påsar av aluminiumfolie.

### **6.6 Särskilda anvisningar för kassering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Laboratorios Salvat, S.A.

Gall, 30-36 - 08950

Esplugues de Llobregat (Barcelona)

Spanien

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

42285

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29/08/2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).