30. juli 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Cilodex, øredråber, suspension (Nordic Prime)**

1. **D.SP.NR.**

 27875

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Cilodex

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml suspension indeholder 3 mg ciprofloxacin (som hydrochlorid) og 1 mg dexamethason.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder 0,004 mg benzalkoniumchlorid pr. dråbe, svarende til 0,1 mg/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

 Øredråber, suspension. (Nordic Prime)

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

 Cilodex er indiceret til behandling af følgende infektioner hos voksne og børn (se pkt. 4.2). Se pkt. 5.1 for almindeligt følsomme arter.

* Akut otitis media hos patienter med tympanostomi-dræn (AOMT)
* Akut otitis externa (AOE)

Der henvises til den officielle vejledning om korrekt anvendelse af antibakterielle midler.

* 1. **Dosering og administration**

Dosering

Voksne inklusive den ældre population

Dosis til patienter med akut otitis media og tympanostomi-dræn samt patienter med akut otitis externa er 4 dråber 2 gange dagligt i 7 dage i det/de inficerede øre/ører.

Der er ikke observeret nogen overordnede forskelle i sikkerhed og virkning mellem ældre patienter og andre voksne patienter.

Pædiatrisk population

Det er påvist, at denne medicin er sikker og effektiv hos pædiatriske patienter fra 6 måneders alderen og op, når de behandles for AOMT samt for pædiatriske patienter fra 1 års alderen og op, når de behandles for AOE. (Se pkt. 4.4 for anvendelse til børn under 6 måneder med AOMT og anvendelse til børn under 1 år med AOE). Cilodex kan anvendes i samme dosis som til voksne (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat lever- og nyrefunktion

Nedsat lever- og nyrefunktion (i mild til moderat grad) ændrer ikke på ciprofloxacin eller dexamethasons farmakokinetik ved systemisk administration.

Hos patienter med alvorlig nedsat lever- eller nyrefunktion kan små stigninger i plasmakoncentrationen af ciprofloxacin og dexamethason ses efter lokal administration af Cilodex øredråber i øret. Da den systemiske absorption efter lokal administration af ciprofloxacin og dexamethason i øret er lav, vil enhver stigning i de systemiske koncentrationer forårsaget af nedsat lever- eller nyrefunktion stadig være betydeligt lavere end grænseværdierne hos børn og voksne efter den anbefalede orale eller intravenøse dosis.

Dosisjustering af dette lægemiddel er ikke nødvendig hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

Administration

Kun til brug i øret.

Patienten skal instrueres i at ryste flasken grundigt før brug. Suspensionen skal håndvarmes i flere minutter for at opvarme øredråberne, hvilket modvirker den svimmelhed, som kan opstå ved brug af kolde øredråber. Patienten skal ligge ned med det betændte øre opad og øret dryppes, mens der trækkes i øret gentagne gange. Hos patienter med akut otitis media og tympanostomi-dræn skal tragus pumpes 5 gange ved at trykke ind for at lette penetrationen af dråberne i mellemøret. Denne stilling skal holdes i omkring 5 minutter for at lette penetrationen af dråberne i øret. Gentag om nødvendigt i det andet øre.

For at undgå kontaminering af dråbespidsen for herved at mindske risikoen for bakteriel infektion skal man være opmærksom på ikke at berøre øret, den ydre øregang, omgivende områder eller andre overflader med spidsen af flasken. Flasken skal lukkes tæt efter brug. Behold flasken, indtil behandlingen er afsluttet.

* 1. **Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for ciprofloxacin, andre quinoloner, dexamethason eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

 Virale infektioner (f.eks. varicella, herpes simplex) samt svampeinfektioner i øret.

* 1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Dette lægemiddel er kun til brug i øret. Må ikke anvendes i øjet, til inhalation eller injektion.

Hvis øreflåd består efter fuld behandling, eller hvis der opstår 2 eller flere omgange af øreflåd inden for 6 måneder, bør man undersøges yderligere for at udelukke en underliggende sygdom såsom kolesteatom, fremmedlegeme eller en tumor.

Som med alle antibakterielle præparater kan forlænget brug af dette produkt medføre overvækst af ikke-følsomme organismer, herunder bakteriestammer, gær og svampe. Hvis der opstår superinfektion, bør bruges seponeres og passende behandling igangsættes. Hvis tegn eller symptomer består efter 1 uges behandling, anbefales yderligere undersøgelse for at revurdere sygdom og behandling.

Alvorlige og enkelte tilfælde af fatale allergiske (anafylaktiske) reaktioner, nogle allerede efter den første dosis, er rapporteret hos patienter i systemisk behandling med quinoloner. Nogle reaktioner var ledsaget af kardiovaskulært kollaps, bevidstløshed, angioødem (herunder larynx-, farynx-, og ansigtsødem), luftvejsobstruktion, dyspnø, urticaria og kløe. Behandling med dette lægemiddel skal seponeres ved første tegn på hududslæt eller andre tegn på overfølsomhed. Alvorlige, akutte overfølsomhedsreaktioner kan kræve omgående behandling. Luftveje skal holdes åbne og der skal gives ilt efter behov.

Senebetændelse og –ruptur kan forekomme i forbindelse med systemisk behandling med fluoroquinoloner, herunder ciprofloxacin, især hos ældre patienter og patienter, der er i behandling med kortikosteroider. Behandling med Cilodex skal derfor seponeres ved det første tegn på senebetændelse.

Kortikosteroider kan reducere modstandskraften og bidrage til udviklingen af bakterielle, virale eller fungale infektioner, samt maskere de kliniske tegn på infektioner, hvormed ineffektiv virkning af antibiotika kan overses, eller der kan ske en dæmpning af de allergiske reaktioner over for stofferne i lægemidlet.

Synsforstyrrelser

Ved brug af systemisk og topikalt kortikosteroid kan der blive indberettet synsforstyrrelser. Ved symptomer som sløret syn eller andre synsforstyrrelser bør det overvejes at henvise patienten til oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager; disse kan være grå stær, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

Benzalkoniumchlorid kan irritere huden.

Pædiatrisk population

Cilodex øredråbers sikkerhed og virkning hos børn under 6 måneder med akut otitis media og tympanostomi-dræn og hos børn under 1 år med akut otitis externa er ikke klarlagt. Under særlige omstændigheder kan Cilodex anvendes til denne undergruppe af den pædiatriske population.

Anvendelsen skal ske efter en meget omhyggelig benefit/risk vurdering foretaget af den ordinerende læge. Der skal tages højde for, at selv om der ikke er kendte sikkerhedsmæssige risici eller forskelle i sygdomsforløbet som udelukker anvendelse i disse børn, er der ikke tilstrækkelig klinisk erfaring med disse specifikke undergrupper af den pædiatriske population.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Der er ikke udført interaktionsstudier.

Efter lokal administration i øret hos pædiatriske patienter med åbent tympanostomi-dræn blev der observeret lave plasmakoncentrationer af ciprofloxacin (≥0,50 ng/ml hos kun 4 ud af 25 patienter) og dexamethason (≥0,05 ng/ml hos 14 ud af 24 patienter) 6 timer efter dosering. Konklusionen var, at klinisk relevante, farmakokinetiske lægemiddel-interaktioner mellem ciprofloxacin og dexamethason via proteinbinding eller via P450-metabolisme i relation til andre medikamenter, er usandsynlig for begge stoffer efter lokal administration i øret.

Systemisk administration af nogle quinoloner har givet en forstærket effekt af de orale anti-koagulanter, warfarin og dets derivater, og har været relateret til forbigående stigning i serum-kreatinin hos patienter i samtidig behandling med cyclosporin.

Det er påvist, at oral administration af ciprofloxacin hæmmer cytochrom P450 CYP1A2- og CYP3A4-isoenzymerne og ændrer metaboliseringen af methylxanthin-stoffer (koffein, theophyllin). Efter lokalbehandling i øret med Cilodex var ciprofloxacin-koncentrationen i plasma lav, og det er usandsynligt, at der sker klinisk relevante ændringer i methylxanthin-stoffernes plasmakoncentration som følge af ciprofloxacins interaktion med P450-metabolismen.

* 1. **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Da der ikke er udført nogen reproduktionsstudier på dyr eller tilstrækkelige velkontrollerede studier i gravide kvinder med kombinationen af ciprofloxacin og dexamethason, må Cilodex ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt, og kun hvis den potentielle gavnlige effekt opvejer den potentielle risiko for fostret (se pkt. 5.3).

Amning

Ciprofloxacin og kortikosteroider som gruppe udskilles i human mælk efter oral administration. Det vides ikke om administration lokalt i øret på mennesker kan resultere i tilstrækkelig systemisk absorption til at producere målbare mængder i modermælken. En risiko for det ammende spædbarn kan ikke udelukkes. Der skal udvises forsigtighed ved brug af dette lægemiddel under amning.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige humane data vedrørende virkningen af Cilodex på fertiliteten (se også pkt. 5.3). Topikale dermale studier i dyr har vist virkninger på hannernes forplantningsorganer efter langvarig brug af dexamethason ved høje doser. Reproduktionsstudier foretaget i rotter og mus i doser på op til 6 gange den normale daglige orale dosis for mennesker viste ingen tegn på nedsat fertilitet.

* 1. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Cilodex påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

* 1. **Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I 5 kliniske studier med 976 patienter blev Cilodex givet 2 gange dagligt. Der indgik 439 patienter i 3 kliniske studier med akut otitis media og tympanostomi-dræn og 537 patienter deltog i 2 kliniske studier med akut otitis externa. Ingen alvorlige bivirkninger i øret eller systemiske bivirkninger relateret til Cilodex blev rapporteret i nogen af de kliniske studier. I kliniske studier var de mest almindelige bivirkninger øresmerter og ubehag i øret, hvilket forekom hos 1% til 1,5% af patienterne.

Skematisk oversigt over bivirkninger

Bivirkningerne, der er vist i skemaet herunder, blev observeret i kliniske studier eller efter markedsføring. De vises efter systemorganklasse og er klassificeret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først.

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkninger** |
| Øjne | Ikke kendt: sløret syn (se pkt. 4.4) |
| Infektioner og parasitære sygdomme  | Ikke almindelig: Candidiasis |
| Immunsystemet | Ikke kendt: Hypersensitivitet |
| Nervesystemet  | Ikke almindelig: Paræsthesi (prikken i ørerne), grådSjælden: Svimmelhed, hovedpine |
| Øre og labyrint  | Almindelig: Øresmerter Ikke almindelig: Øreflåd, tilstopning af øret, ubehag i øret, ørekløe, svampeinfektion i øret Sjælden: Hypoacusis, tinnitus, overskydende lægemiddelIkke kendt: Hævelse i øret |
| Vaskulære sygdomme  | Ikke almindelig: Flushing |
| Mave-tarm-kanalen  | Ikke almindelig: Opkastninger, dysgeusia |
| Hud og subkutane væv  | Ikke almindelig: hudafskalningSjælden: Erytematøst udslæt |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet  | Ikke almindelig: Dræn-tillukning (tillukning af tympanostomi-drænet), irritabilitet, træthed |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos de 439 patienter med akut otitis media med tympanostomi-dræn var øresmerter (2,5 %), ubehag i øret (2,5 %) og dysgeusi (karakteriseret ved, at medicinen kan smages i munden) (1,1 %). Af disse afbrød kun 1 patientbehandlingen som følge af bivirkninger, hvilket i dette tilfælde var ubehag i øret.

Den hyppigst rapporterede bivirkning hos de 537 patienter med akut otitis externa var kløe i øret (1,5 %). Ingen patienter afbrød behandlingen som følge af kløe i øret.

Alvorlige og enkelte tilfælde af fatale allergiske (anafylaktiske) reaktioner, nogle allerede efter den første dosis, er rapporteret hos patienter i systemisk behandling med quinoloner. Nogle reaktioner var ledsaget af kardiovaskulært kollaps, bevidstløshed, angioødem (herunder larynx-, farynx-, og ansigtsødem), luftvejsobstruktion, dyspnø, urticaria og kløe.

Udvikling af sekundære infektioner er forekommet efter brug af kortikosteroider og antoinfektiva i kombination.

Der er rapporteret tilfælde af ruptur af skulder-, hånd- og akillessener eller andre sener, der krævede kirurgisk intervention eller resulterede i længerevarende invaliditet hos patienter efter systemisk behandling med fluoroquinoloner. Studier og erfaring med systemiske fluoroquinoloner efter markedsføring viser, at risikoen for at få disse rupturer kan øges hos patienter, der får kortikosteroider, især hos ældre patienter og i sener, der udsættes for høj belastning, herunder akillessenen. Til dato har kliniske data og data efter markedsføringen ikke vist nogen klar forbindelse mellem lokalbehandling af ører med ciprofloxacin og ovennævnte muskuloskeletale og bindevævsbivirkninger.

Pædiatrisk population

Det er påvist, at Cilodex er sikker at anvende i pædiatriske patienter fra 6 måneder og opefter til behandling af AOMT og fra 1 år og opefter til behandling af AOE. Hyppighed, type og sværhedsgraden af bivirkningerne i de pædiatriske patienter forventes at være de samme som hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

 Den begrænsede plads i ørekanalen udelukker praktisk taget risikoen for overdosering. Imidlertid kan oral overdosering af Cilodex eller langtidsbrug af øredråberne udløse en suppression af Hypothalamus-Hypofyse-Adrenal (HPA)-aksen. Selvom hæmmet vækst hos pædiatriske patienter og/eller hæmmede kortisol-koncentrationer i plasma kan være mere udtalte efter en større overdosering eller langvarig behandling med Cilodex (f.eks. efter flere måneders brug), forventes effekten at være forbigående (dage til uger) og let reversibel uden langvarige mén.

Behandling af akut overdosering er almindeligvis baseret på understøttende og systemisk behandling, og kan initialt inkludere emesis og vetrikeolskylning.

* 1. **Udlevering**

 B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
	1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Otologika, kortikosteroider og anti-infektiva i kombination. ATC-kode: S02CA06.

Virkningsmekanisme

Disse øredråber indeholder fluoroquinolonet ciprofloxacin som den antibakterielle komponent. Ciprofloxacins baktericide aktivitet over for bakterier skyldes en inaktivering af type II-topoisomerase (DNA-gyrase) og topoisomerase IV, der begge er nødvendige for bakteriers DNA-replikation, -transkription, -reparation og -rekombination.

Virkningsmekanismen for dexamethason, et kortikosteroid, er ikke fuldt ud kendt. Dog ved man, at kortikosteroider bindes til receptorer i cytoplasmaet, hvorfra der er translokation til kernen med efterfølgende binding til kortikosteroid-responderende elementer i de kortikosteroid-responderende gener. Kortikosteroider vides at øge transkriptionen af antiinflammatoriske proteiner og hæmme ekspressionen af flere inflammatoriske gener. Dexamethasons antiinflammatoriske virkning er ca. 25 gange mere potent end hydrokortisons.

Resistensmekanisme

*In vitro*-resistens over for ciprofloxacin kan ske via en gradvis og lokationsspecifik mutation i både DNA gyrase og topoisomerase IV. Graden af krydsresistens mellem ciprofloxacin og andre fluoroquinoloner som følge heraf er variabel. Enkeltvise mutationer resulterer dog ikke nødvendigvis i klinisk resistens, men multiple mutationer resulterer generelt i klinisk resistens over for mange eller alle aktive substanser inden for den samme gruppe.

Impermeabilitet og/eller lægemiddelefflukspumpe-mekanismer er resistensmekanismer, som har en variabel effekt på bakteriers følsomhed for fluoroquinoloner, hvilket er afhængigt af de fysiokemiske egenskaber ved de forskellige aktive substanser i denne gruppe samt den affinitet, hvormed de transporteres ind og ud af celler på. Alle *in vitro*-resistensmekanismer ses normalt i kliniske isolater. De resistensmekanismer, der inaktiverer andre antibiotika såsom permeabilitet (hyppigt for *Pseudomonas aeruginosa*) og effluksmekanismer kan påvirke følsomheden for ciprofloxacin. Plasmid-betinget resistens indkodet i qnr-generne er rapporteret.

Breakpoints ved følsomhedsbestemmelse:

* Nuværende breakpoints for MIC (minimum inhibitory concentration) i henhold til EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) tager lægemiddelkoncentrationer, der kan opnås systemisk, i betragtning efter oral eller intravenøs administration af antibiotikum. Disse breakpoints for følsomhed/resistens (S/R i mg/l) anvendes i hverdagens laboratoriepraksis for at forudsige klinisk effektivitet. Når ciprofloxacin imidlertid anvendes ved ototopikal administration, kan der opnås højere koncentrationer i øret, og lægemidlets aktivitet kan påvirkes af de fysiokemiske karakteristika på dette administrationssted. EUCAST breakpoints er ikke tilstrækkelige for et topikalt antibiotikum, men de anbefalinger, der følger, er konsistente for almen brug.

EUCAST F/R anbefalede breakpoints for Ciprofloxacin (version 10.0-2020.01.01)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Mikroorganisme | Følsomhed (S) | Resistens (R) |
| *Staphylococcus-*arter | S ≤ 0,001 mg/l | R > 1 mg/l |
| *Haemophilus influenzae*  | S ≤ 0,06 mg/l | R > 0,06 mg/l |
| *Moraxella catarrhalis* | S ≤ 0,125 mg/l | R > 0,125 mg/l |
| *Pseudomonas aeruginosa* | S ≤ 0,001 mg/l | R > 0,5 mg/l |

* Forekomsten af erhvervet resistens kan variere geografisk og med tid for udvalgte arter, og lokale oplysninger om resistens anbefales, særligt i tilfælde af svære infektioner. Der bør i nødvendigt omfang søges ekspertrådgivning, hvis den lokale prævalens af resistens er af en sådan karakter, at lægemidlets virkning ved nogle typer infektioner er tvivlsom.

**Akut otitis media med tympanostomi-dræn (AOMT)**

|  |
| --- |
| Almindeligt følsomme arter |
| Aerobe gram-positive mikroorganismer: *Staphylococcus aureus* (methicillin-følsom) *Streptococcus pneumoniae*Aerobe gram-negative mikroorganismer: *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Pseudomonas aeruginosa* |
| Arter for hvilke erhvervet resistens kan være et problem |
| Aerobe gram-positive mikroorganismer: *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistent) |

**Akut otitis externa (AOE)**

|  |
| --- |
| Almindeligt følsomme arter |
| Aerobe gram-positive mikroorganismer: *Staphylococcus aureus* (methicillin-følsom)Aerobe gram-negative mikroorganismer: *Pseudomonas aeruginosa* |
| Arter for hvilke erhvervet resistens kan være et problem |
| Aerobe gram-positive mikroorganismer: *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistent) |

Ovenstående information er baseret på mikrobiologiske undersøgelser udført på forskellige lokationer i Europa, og kliniske data er indhentet fra USA og Canada.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

**Ciprofloxacin**

Absorption

Plasmaniveauer for ciprofloxacin er meget lave efter lokale doser i øret med Cilodex til humane, pædiatriske patienter. Efter indgivelse af 4 dråber i hvert øre (svarende til en total dosis på 0,84 mg ciprofloxacin) blev peak koncentrationer af ciprofloxacin (Cmax) opnået inden for én time og strakte sig fra mindre end 0,50 ng/ml til 3,45 ng/ml med en middel Cmax på 1,33 ng/ml. Efter Cmax elimineres ciprofloxacin fra plasma med en halveringstid på cirka 3 timer svarende til voksne forsøgspersoner efter orale doser.

Distribution

Vævsdistributionsstudier i dyr viser, at ciprofloxacin distribueres til alle større organer og væv. De højeste koncentrationer findes typisk i leveren og nyrerne. Lave koncentrationer ses i hjernen, fedtvævet og knoglerne. Øget dosis medfører tilsvarende øget vævskoncentration. Radioaktivitets distribution og elimination var den samme efter gentagne doser som efter en enkelt dosis. Ciprofloxacin bindes ikke i vid udstrækning til plasmaproteiner. I rotter og aber er det 20-40 %, der er bundet, hvilket er konstant ved et koncentrationsspænd fra 0,02 til 2,0 ug/ml.

Ciprofloxacin udskilles i mælk fra diegivende rotter. Radioaktiviteten i mælk er primært associeret med uændret moderstof. I drægtige rotter indgivet 14C-ciprofloxacin udskiltes radioaktivitet til fosteret, dog ikke i samme grad som til moderens plasma.

Biotransformation

Metaboliseringen af ciprofloxacin er identisk i rotter, aber og mennesker. Ciprofloxacin metaboliseres ikke ekstensivt, og det elimineres primært uændret i urinen. Metabolismen medfører metabolitter med væsentlig mindre mikrobiologisk aktivitet end moderstoffet. I *in vitro-*studier med rotter og humane lever-mikrosomer hæmmede ciprofloxacin biotransformationen via CYP1A- og CYP3A-familierne inden for P450-systemet. Interaktioner lægemidlerne imellem er demonstreret for nogle enkelte specifikke lægemidler efter samtidig indgivelseaf ciprofloxacin via den intravenøse eller orale administrationsvej. Nogle af disse interaktioner er blevet forbundet med ciprofloxacins evne til at hæmme biotransformationen af CYP1A og CYP3A P450- isoenzymerne.

Elimination

Ciprofloxacin udskilles i urinen, fæces og med galden. I rotter, som fik en intravenøs dosis, udskiltes 51 % i urinen og 47 % i fæces. I aber og mennesker sker udskillelsen helt overvejende via urinen. Der er ikke belæg for en relevant enterohepatisk cirkulation i rotter.

Pædiatrisk population

Efter en enkelt behandling med 4 dråber Cilodex per øre (8 dråber per gang) til 25 pædiatriske patienter var den gennemsnitlige plasmakoncentration af ciprofloxacin Cmax på 1,33 ± 0,96 ng/ml. 6 timer efter drypning i øret var koncentrationen af ciprofloxacin i 21 patienter faldet ned under målbare værdier (<0,50 ng/ml), hvilket indikerer en lav systemisk eksponering. Den nævnte gennemsnitlige plasmakoncentration af ciprofloxacin Cmax på 1,33 ng/ml var ~570-gange lavere end den gennemsnitlige Cmax på 760 ng/ml, som blev målt efter oral behandling af voksne forsøgspersoner med 250 mg ciprofloxacin. Den gennemsnitlige halveringstid for ciprofloxacin var omtrent 3 timer, som er den samme som hos voksne, der får oral behandling. Den systemiske eksponering for ciprofloxacin, der er observeret i kliniske studier efter lokalbehandling med Cilodex i øret på pædiatriske patienter med akut otitis media med tympanostomi afspejler den maksimale eksponering, idet disse patienter har persisterende tympanostomi-dræn uden øreflåd. Den systemiske eksponering for ciprofloxacin hos patienter med akut otitis externa, som får Cilodex til lokalbehandling af øret, er forventeligt lavere end i pædiatriske patienter med tympanostomi-dræn, idet den intakte trommehinde giver en lavere biotilgængelighed af topikale lægemidler.

**Dexamethason**

Absorption

Plasmaniveauer for dexamethason er meget lave efter lokale doser i øret med Cilodex hos humane pædiatriske patienter. Efter indgivelse af 4 dråber i hvert øre (svarende til en total dosis på 0,28 mg dexamethason) blev peak koncentrationer af dexamethason (Cmax) opnået inden for én time med en middel Cmax på 0,09 ng/ml. Efter Cmax elimineres dexamethason fra plasma med en halveringstid på cirka 4 timer svarende til voksne forsøgspersoner efter orale doser.

Distribution

Det gennemsnitlige distributionsvolumen hos mennesker er 0,576 til 1,15 l/kg. Hos dyr fordeler kortikosteroider sig, som klasse, til muskler, lever, hud, tarmsystem og nyrer. I drægtige rotter krydser dexamethason placenta, men det føtale plasmaniveau er under det maternelle niveau. Dexamethason fordeler sig også til mælken hos ammende, men i ringe grad. Dets binding til serumalbumin er omtrent 77 % til 84 %.

Biotranformation

Den vigtigste eliminationsvej for dexamethason er hepatisk metabolisme. Omtrent 60 % af dosis findes i urinen hos mennesker som 6-(beta)-hydroxydexamethason. Desuden er 6-(beta)-hydroxy-20-dihydrodexamethason også blevet identificeret som en væsentlig metabolit i urinen. Dexamethason findes ikke uomdannet i urinen. CYP3A4 er det primære P450 isoenzym, som biotransformerer dexamethason. Clearance for dexamethason i mennesker er på 0,111 til 0,225 L/hr/kg. Halveringstiden for elimination er omtrent 3 til 4,7 timer i mennesker. Dexamethasons metabolisme fremmes af antiepileptika og hæmmes af isoniazid samt det potente P450 CYP3A4-hæmmende middel itraconazol.

Pædiatrisk population

Efter en enkelt behandling med 4 dråber Cilodex per øre (8 dråber per gang) til 24 pædiatriske patienter var den gennemsnitlige plasmakoncentration af dexamethason Cmax på 0,90 ± 1,04 ng/ml. 6 timer efter drypning i øret var plasmakoncentrationen af dexamethason hos 10 patienter faldet ned under målbare værdier (<0,05 ng/ml), hvilket indikerer en lav systemisk eksponering. Den nævnte gennemsnitlige plasmakoncentration af dexamethason Cmax på 0,90 ng/ml var ~8,8 gange lavere end den gennemsnitlige Cmax på 7,9 ng/ml, som blev målt efter oral behandling af voksne forsøgspersoner med 0,5 mg dexamethason. Den gennemsnitlige halveringstid for dexamethason var omtrent 4 timer, som svarer til det, der blev rapporteret hos voksne i oral behandling. Den systemiske eksponering for dexamethason, der er observeret i kliniske studier efter lokalbehandling med Cilodex i øret på pædiatriske patienter med akut otitis media med tympanostomi afspejler den maksimale eksponering, idet disse patienter har persisterende tympanostomi-dræn uden øreflåd. Den systemiske eksponering for dexamethason hos patienter med akut otitis externa, som får lokalbehandling med Cilodex i øret er forventeligt lavere end hos pædiatriske patienter med tympanostomi-dræn, idet den intakte trommehinde giver en lavere biotilgængelighed af topikale lægemidler.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Ikke-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser.

Der er intet der tyder på, at behandling med Cilodex lokalt i øret påvirker vægtbærende led, selvom oral behandling med visse quinoloner har forårsaget artropati hos endnu ikke færdigudviklede dyr.

Marsvin behandlet i mellemøret med Cilodex øredråber igennem 1 måned udviste ingen lægemiddel-relaterede strukturelle eller funktionelle ændringer i de cochleære hårceller og ingen læsioner i ørets knogler.

Mutagent og carcinogent potentiale

Tilgængelige data fra genetisk toksikologitest af ciprofloxacin og dexamethason viste ingen evidens for en biologisk relevant mutagen virkning i forbindelse med lokalbehandling af øret med Cilodex øredråber, suspension.

Der er ikke foretaget nogen langtidsstudier til evaluering af Cilodex øredråbers carcinogene virkning.

Reproduktionstoksicitet

Topikale dermale studier i dyr har vist virkninger på hannernes forplantningsorganer efter langvarig brug af dexamethason i doser, der er meget højere end dem, man udsættes for med Cilodex. Reproduktionsstudier foretaget i rotter og mus i doser på op til 6 gange den normale daglige orale dosis for mennesker viste ingen tegn på nedsat fertilitet eller skade på fosteret på grund af ciprofloxacin.

Efter intravenøs administration af doser på op til 20 mg/kg forekom der ingen maternel toksicitet i kaniner, og der blev ikke observeret embryotoksicitet eller teratogenicitet. Kortikosteroider er generelt teratogene for laboratoriedyr, når de indgives systemisk i relativt lave doseringer.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

 Benzalkoniumchlorid

Hydroxyethylcellulose

Natriumacetattrihydrat

Eddikesyre

Natriumchlorid

Dinatriumedetat

Tyloxapol

Borsyre

Saltsyre/natriumhydroxid (til at justere pH)

Vand, renset.

* 1. **Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

 2 år.

Kasseres 4 uger efter åbning.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke nedfryses. Opbevar flasken i den ydre karton for at beskytte mod lys.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

 5 ml LDPE-flaske (DROPTAINER) og hætte med polypropylen-låg, der indeholder 5 ml suspension.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Nordic Prime ApS

Niels Bohrs Vej 6

6700 Esbjerg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 67536

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 20. april 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 30. juli 2024