

 14. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Clotic**

**0. D.SP.NR.**

33399

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clotic

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En ml opløsning indeholder 10 mg clotrimazol.

Hver enkeltdosisbeholder med 0,2 ml opløsning svarer til 2 mg clotrimazol

Hver enkeltdosisbeholder afgiver ca. 0,17 ml opløsning svarende til 1,7 mg clotrimazol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øredråber, opløsning i enkeltdosisbeholder (øredråber)

Klar og farveløs opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Clotic er indikeret til behandling af svampeotitis externa (otomykose) hos voksne, unge og børn over 1 måned. (se pkt. 4.4 og 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dryp indholdet af en enkeltdosisbeholder i den berørte øregang to gange dagligt (morgen og aften, helst med 12 timers mellemrum) i 14 på hinanden følgende dage.

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden og effekten af Clotic hos børn i alderen 1 måned eller derunder er ikke klarlagt.

Ingen data er tilgængelige.

Administration

Til anvendelse i øret.

Opløsningen skal varmes før brug ved at holde enkeltdosisbeholderen i hånden i 1 eller 2 minutter. Dette forhindrer ubehag eller svimmelhed, der kan opstå som følge af inddrypning af en kold opløsning i øregangen. Patienten skal ligge med det berørte øre opad, og derefter skal dråberne inddryppes, mens man forsigtigt trækker flere gange i øreflippen. Denne position bør opretholdes i ca. 1 minut, så dråberne får lov at trænge ind i øret.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Overfølsomhed

Der er rapporteret overfølsomhedsreaktioner hos patienter behandlet med andre imidazolderivater. Hvis der opstår en alvorlig overfølsomhedsreaktion, bør clotrimazol behandlingen straks seponeres, og der skal iværksættes passende akutbehandling. Krydsreaktivitet mellem clotrimazol og andre imidazolderivater er mulig. Clotrimazol bør administreres med forsigtighed hos patienter med tidligere overfølsomhed over for andre imidazolderivater.

Brug hos patienter med ikke-intakt trommehinde

Administration af clotrimazolopløsning i øret anbefales ikke til patienter med perforeret trommehinde, da øresmerter er blevet rapporteret som en bivirkning hos disse patienter, og risikoen for andre bivirkninger, herunder ototoksicitet, ikke er blevet tilstrækkeligt undersøgt i kliniske studier (se pkt. 5.1). Hvis en patient med perforeret trommehinde skal behandles med Clotic, er det nødvendigt at overvåge af bivirkninger nøje.

Administrationsvej

Dette lægemiddel er kun til anvendelse i øret. Undgå kontakt med øjnene. Hvis øjnene ved et uheld udsættes for clotrimazol, skal de skylles med rigeligt vand og om nødvendigt skal man kontakte en øjenlæge.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionstudier med Clotic.

Hvis der skal indgives mere end ét lægemiddel ad denne vej, anbefales det at indgive dem særskilt fra hinanden.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er en begrænset mængde data fra anvendelse af clotrimazol til gravide kvinder. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Ved anvendelse i øret forventes der ingen virkninger under graviditet, da den systemiske eksponering for clotrimazol forventes at være meget lav (se pkt. 5.2).

Clotic kan anvendes under graviditeten, men kun under lægeligt tilsyn.

Amning

Det er ukendt, om clotrimazol/metabolitter udskilles i human mælk. Ved anvendelse i øret forventes, der ingen påvirkning af nyfødte/spædbørn, ammet af mødre i behandling med clotrimazol, da den systemiske eksponering over for clotrimazol hos den ammende kvinde forventes at være meget lav (se pkt. 5.2).

Clotic kan anvendes under amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om clotrimazols virkning på menneskets fertilitet. Studier udført med rotter har ikke vist nedsat fertilitet (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Clotic påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Svimmelhed, hovedpine og paræstesi kan forekomme efter anvendelse af clotrimazol i øret (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Følgende bivirkninger blev rapporteret under kliniske forsøg med clotrimazol 10 mg/ ml opløsning til anvendelse i øret hos voksne patienter (tabel 1). Bivirkningerne klassificeres efter hyppighed og organklasse.

Hyppighedskategorierne er følgende: 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 enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er.

**Tabel 1. Bivirkningernes hyppighed opstillet after systemorganklasse**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| *Nervesystemet* | Ikke almindelig | Hovedpine, svimmelhed og paræstesi |
| *Øre og labyrint* | Ikke almindelig | Perforeret trommehinde, øresmerter, tinnitus |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | Ikke almindelig | Smerter på indgivelsesstedet |

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.

**4.9 Overdosering**

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering efter administration af clotrimazol i ørerne. Overdosering med Clotic er usandsynlig på grund af den lille størrelse af enkeltdosisbeholderen.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiinfektiva, ATC-kode: S02AA.

Virkningsmekanisme

Clotrimazol er et imidazolderivat, der virker mod svamp ved at hæmme ergosterolsyntesen. Hæmning af ergosterolsyntesen fører til strukturel og funktionel svækkelse af svampens cytoplasmamembran.

Clotrimazols virkemåde er primært fungistatisk eller fungicid afhængigt af koncentrationen af clotrimazol på infektionsstedet. Der er påvist tilstrækkelig *in vitro*-aktivitet mod prolifererende svampepartikler, men ikke mod svampesporer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen og sikkerheden ved Clotic blev evalueret i to randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede multicenterstudier med voksne patienter med otomykose (CLEAR- 1 og CLEAR- 2-studier). Patienter med perforeret trommehinde, indsatte tympanostomirør eller postmastoid kirurgi blev udelukket fra disse studier. Behandlingsregimet bestod af 1 enkeltdosisbeholder med Clotic givet to gange dagligt i en periode på 14 dage.

Ud af de 394 deltagende patienter viste 228 patienter (157 i clotrimazolgruppen og 71 i placebogruppen) en positiv celledyrkning for et svampepatogen ved baseline (mykologisk intent-to-treat [MITT] population). I MITT- populationen var medianalderen 53 år (i området 19 til 89 år), 33 % af patienterne var 65 år eller ældre og 54 % var mænd. Med hensyn til race var 86 % hvide, og med hensyn til etnisk tilhørsforhold var 28 % af latinamerikansk herkomst.

Basispatogenet var *Aspergillus* spp. Hos 73,7 % af patienterne og *Candida* spp. hos 47,4 % af patienterne (nogle patienter havde mere end ét patogen ved baseline). Hos 79,4 % af patienterne var baselinedyrkningen positiv for både svampe- og bakteriepatogener. Enogtyve procent (21 %) af patienterne havde bilateral otomykose.

Det primære effektmål var andelen af patienter med terapeutisk kur (mykologisk behandling samt klinisk behandling) 10 dage efter behandlingens afslutning i MITT-populationen. I begge studier viste Clotic sig statistisk overlegen i forhold til placebo, hvad angik det primære effektmål.

Ved individuel vurdering af de kliniske tegn og symptomer (kløe, øreflåd, tilstoppet fornemmelse i øret og øresmerter) og det mykologiske resultat (udryddelse over for ikke-udryddelse) viste Clotic sig også uovertruffen i forhold til placebo.

De poolede resultater (CLEAR-1 og CLEAR-2) for det primære endepunkt er vist i tabellen nedenfor:

**Tabel 2. Primært effektendepunkt (poolet analyse af CLEAR- 1 og CLEAR- 2 forsøg)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Terapeutisk respons i MITT- populationen**  | **Clotrimazol N=157****n (%)** | **Placebo** **N=71****n (%)** | **Total** **N=228****n (%)** |
| Behandlingsmiddel  | 107 (68,2 %) | 18 (25,4 %) | 125 (54,8 %) |
| Behandlingssvigt | 50 (31,8 %) | 53 (74,6 %) | 103 (45,2 %) |
| Forskelle mth. behandlingsmæssig helbredelsesfrekvens (95 % CI)\*  |  | 42,8 % (29,4 %, 54,2 %) |  |
| p-værdi |  | < 0,0001 |  |

\* 95 % konfidensinterval forskelle mellem behandlingsgrupper baseret på Miettinen-Nurmimen-metoden.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Clotic i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af svampeotitis externa (otomykose). Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk brug.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Der foreligger ingen farmakokinetiske data fra kliniske studier med clotrimazol til aurikulær brug.

Farmakokinetiske studier efter påføring på huden har vist, at clotrimazol absorberes minimalt fra intakt eller betændt hud til kredsløbet hos mennesker. Clotrimazol påført topisk på huden fører ikke til målbare systemiske virkninger eller bivirkninger.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra studier af toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Efter daglig topikal påføring af clotrimazol 1 % opløsning plus PEG til mellemøret hos rotter i 5 dage blev der observeret en toksisk effekt på den cochleafunktionen i det indre øre. Det er blevet rapporteret, at PEG og andre alkoholbaserede opløsningsmidler forårsager cochlear ototoksicitet.

Clotrimazol var ikke teratogent i reproduktionstoksicitetsundersøgelser på mus, rotter og kaniner ved orale doser, der var tilstrækkeligt langt større end den maksimale anbefalede daglige dosis til mennesker.

I et kombineret fertilitets-, embryo- og postnatalt udviklingsstudie hos rotter blev clotrimazol kun forbundet med maternel toksicitet, embryotoksicitet, nedsat fostervægt og nedsat overlevelse hos ungerne ved orale doser langt over den maksimale humane ækvivalente dosis. Der blev ikke observeret bivirkninger på varigheden af østruscyklus, fertilitet eller varighed af graviditeten.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Macrogol

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter åbning af posen

Når posen er åbnet, skal enkeltdosisbeholderne anvendes inden for 30 dage.

Kassér enkeltdosisbeholderen umiddelbart efter brug.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevar enkeltdosisbeholderne i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

Efter åbning af posen

Når posen er åbnet, skal enkeltdosisbeholderne opbevares ved temperaturer under 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Enkeltdosisbeholder fremstillet af lavdensitets-polyethylen (LDPE) med skruelåg, der indeholder 0,2 ml opløsning, i aluminiumsfoliepose.

Pakningsstørrelser

30 enkeltdosisbeholdere i 3 aluminiumsfolieposer.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Laboratorios Salvat S.A.

Calle Gall 30-36

Poligono Industrial Esplugues De Llobregat

08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona

Spanien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69304

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. marts 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-