

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.

Apuaineet:

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 lämmetä 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 tulisi maata hoidettava korva ylöspäin käännettynä. Hänen tulisi pysyä tässä asennossa vähintään 30 sekunnin ajan, jotta tipat leviäisivät 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 voi aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita.

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 koneiden käyttökykyyn

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

Ciproxin-Hydrocortisonilla ei ole tunnettuja vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

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 arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus
Infektiot	<i>Melko harvinainen:</i> ihon sieni-infektio.
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 kudος	<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 epidermolyysejä, 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-haitta-tasapainon 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

FI-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

Farmakoterapeuttinen 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 β 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, voitaisiin oraalista 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 % siprofloksasiinikorvatippon annostelun jälkeen.

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

Siprofloksasiinilla 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 V_{79} -solujen HGPRT-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 silmäliukuksia 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 yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, 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 hävittämistä koskevat varotoimet ja muut käsittelyohjeet

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

30.05.2017