ANSM - Mis à jour le : 03/02/2026

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**CILOXADEX 3 mg/1 mg par mL, suspension pour instillation auriculaire**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ciprofloxacine (sous forme de chlorhydrate)..... 3 mg

Dexaméthasone..... 1 mg

Pour 1 mL de suspension.

Excipients à effet notoire :

Ce médicament contient 0,004 mg de chlorure de benzalkonium par goutte, équivalent à 0,1 mg/mL de suspension.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour instillation auriculaire.

Suspension uniforme blanche à blanc cassé (pH 4,3 à 4,8).

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

CILOXADEX est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les adultes et les enfants (voir rubrique 4.2). Voir rubrique 5.1 pour les espèces habituellement sensibles.

- Otorrhées sur aérateurs trans-tympaniques
- Otites aiguës externes

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

**Posologie**

*Adultes et personnes âgées*

Instillez quatre gouttes dans l'(les) oreille(s) atteinte(s), deux fois par jour pendant 7 jours, conformément aux différentes instructions d'instillation destinées aux patients atteints d'otorrhée sur aérateurs trans-tympaniques ou d'otites aiguës externes.

Globalement, aucune différence concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité n'a été observée entre les personnes âgées et les autres patients adultes.

*Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de ce médicament ont été établies, chez les enfants âgés de 6 mois et plus atteints d'otorrhée sur aérateurs trans-tympaniques et les enfants d'un an et plus atteints d'otites aiguës externes. (Voir rubrique 4.4 pour l'utilisation chez les enfants âgés de moins de 6 mois atteints d'otorrhée sur aérateurs trans-tympaniques et les enfants âgés de moins d'un an atteints d'otites aiguës externes). CILOXADEX peut être administré à la même posologie que chez les adultes (voir rubrique 5.2).

*Patients avec insuffisance hépatique ou insuffisance rénale*

L'insuffisance hépatique ou rénale (d'intensité légère à modérée) ne modifie pas la pharmacocinétique de la ciprofloxacine ou de la dexaméthasone lors d'une administration systémique.

À la suite de l'administration auriculaire de CILOXADEX en suspension auriculaire, de faibles augmentations des concentrations plasmatiques de ciprofloxacine et de dexaméthasone peuvent être observées chez les patients atteints d'altérations sévères de la fonction hépatique ou rénale. Toutefois, l'exposition systémique à la ciprofloxacine ou à la dexaméthasone étant relativement faible lors d'une administration locale auriculaire, toute augmentation des concentrations systémiques due à un dysfonctionnement rénal ou hépatique resterait nettement inférieure aux concentrations plasmatiques bien tolérées chez les enfants ou les adultes recevant des doses recommandées par voies orale ou intraveineuse.

L'adaptation posologique de ce médicament chez les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique ou rénal n'est pas nécessaire.

**Mode d'administration**

Pour instillation auriculaire uniquement.

Demandez aux patients de bien agiter le flacon avant toute utilisation. La suspension doit être réchauffée en gardant le flacon dans les mains pendant quelques minutes, afin d'éviter tout vertige pouvant résulter de l'instillation d'une suspension froide. Le patient doit s'allonger, l'oreille atteinte vers le haut, puis doit instiller les gouttes en tirant plusieurs fois sur le pavillon de l'oreille. Chez les patients atteints d'otorrhée sur aérateurs trans-tympaniques, le tragus doit être pressé 5 fois vers l'intérieur pour faciliter la pénétration des gouttes dans l'oreille moyenne. Cette position doit être maintenue environ 5 minutes pour faciliter la pénétration des gouttes dans l'oreille. Répétez l'opération, si nécessaire, pour l'autre oreille.

Pour prévenir toute contamination de l'extrémité du compte-gouttes et limiter les risques bactériens, il convient d'éviter son contact avec le pavillon de l'oreille ou le conduit auditif externe ou les zones adjacentes. Conservez le flacon soigneusement fermé lorsqu'il n'est pas utilisé. Conservez le flacon jusqu'à la fin du traitement.

## 4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la ciprofloxacine, aux autres quinolones, à la dexaméthasone ou à l'un des excipients listés dans la section 6.1.

- Infections auriculaires virales (varicelle, infections à *Herpes simplex*) et fongiques.

## 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce médicament est réservé à un usage auriculaire uniquement, et n’est pas destiné à un usage ophtalmique, ni à une utilisation en inhalation ni en injection.

Si l’otorrhée persiste après le traitement, ou si deux ou plusieurs épisodes d’otorrhée surviennent dans les six mois, une évaluation complémentaire est recommandée afin d’exclure tout problème sous-jacent, tels qu’un cholestéatome, un corps étranger ou une tumeur.

Comme d’autres préparations contenant des antibiotiques, l’utilisation prolongée de ce produit peut favoriser la croissance d’organismes non sensibles, dont des bactéries, des levures et des champignons. En cas de surinfection, arrêter CILOXADEX et initier un traitement approprié. Si après une semaine de traitement des signes ou symptômes persistent, une nouvelle évaluation complémentaire est recommandée afin de réévaluer la maladie et le traitement.

Des réactions d’hypersensibilité graves et parfois fatales (réactions anaphylactiques), dont certaines survenant après l’administration de la première dose, ont été observées chez des patients traités par quinolones administrées par voie générale. Certaines réactions étaient accompagnées de collapsus cardio-vasculaire, perte de connaissance, angio-œdème (œdème laryngé, pharyngé ou facial), obstruction des voies respiratoires, dyspnée, urticaire et démangeaisons. Le traitement doit être interrompu dès l’apparition d’une éruption cutanée ou de toute autre réaction d’hypersensibilité. Les réactions graves d’hypersensibilité aiguë peuvent nécessiter un traitement en urgence. L’administration d’oxygène ainsi que le dégagement des voies respiratoires devront être effectués selon les indications cliniques.

Une inflammation et une rupture des tendons peuvent survenir avec un traitement par les fluoroquinolones par voie systémique incluant la ciprofloxacine, particulièrement chez les sujets âgés et les patients traités par corticostéroïdes. Par conséquent, le traitement avec CILOXADEX doit être arrêté dès les premiers signes d’inflammation du tendon.

Les corticoïdes peuvent diminuer la réponse immunitaire et ainsi favoriser la survenue d’infections bactériennes, virales ou fongiques, et favoriser ces dernières. Ils peuvent masquer les signes cliniques d’une infection, empêchant toute reconnaissance d’inefficacité de l’antibiotique ; ils peuvent également supprimer les réactions d’hypersensibilité aux substances présentes dans le médicament.

Troubles visuels

Des troubles visuels peuvent apparaitre lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel apparaissant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

Le chlorure de benzalkonium peut irriter la peau.

**Population pédiatrique**

La sécurité et l’efficacité de CILOXADEX n’ont été établies ni chez les enfants âgés de moins de 6 mois atteints d’otorrhée sur aérateurs trans-tympaniques, ni chez les enfants âgés de moins d’un an atteints d’otites aiguës externes. Dans certaines circonstances, CILOXADEX pourrait être utilisé dans ces sous-populations pédiatriques après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque par le médecin, et en tenant compte du fait que même si aucun problème de sécurité ou de différence dans la physiopathologie de la maladie liée à l’utilisation de ce produit chez ces enfants n’est connu(e), l’expérience clinique est insuffisante dans ces sous-populations pédiatriques.

### 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d’interaction n’a été menée.

Après une administration auriculaire chez des enfants porteurs d'aérateurs trans-tympaniques, de faibles concentrations plasmatiques ont été observées pour la ciprofloxacine (? 0,50 ng/mL chez seulement 4 patients sur 25) et pour la dexaméthasone (? 0,05 ng/mL chez 14 patients sur 24), 6 heures après la prise. Il a été conclu qu'après une administration auriculaire, il est peu probable, pour les deux composants de ce médicament, que soit observée une interaction pharmacocinétique cliniquement significative via une protéine de liaison, ou du fait de l'implication du cytochrome P450 pour des médicaments pris concomitamment.

Toutefois, il a été montré que certaines quinolones administrées par voie générale augmentaient les effets de la warfarine (un anticoagulant oral) et de ses dérivés, et étaient associées à des élévations transitoires de la créatininémie chez les patients traités de façon concomitante par cyclosporine.

L'administration orale de ciprofloxacine inhibe les isoenzymes CYP1A2 et CYP3A4 du cytochrome P450 et altère le métabolisme des composés de la méthylxanthine (caféine, théophylline). À la suite d'une administration auriculaire de CILOXADEX, les concentrations plasmatiques de ciprofloxacine sont faibles, et il est peu probable qu'une interaction impliquant le cytochrome P450 avec des médicaments pris concomitamment provoque des changements cliniquement significatifs des taux plasmatiques des composés de la méthylxanthine.

## 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Comme aucune étude de reproduction n'a été conduite chez l'animal, et qu'aucune étude appropriée ou comparative associant ciprofloxacine et dexaméthasone n'a été menée chez des femmes enceintes, CILOXADEX ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue et uniquement si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque encouru par le fœtus (voir rubrique 5.3).

### Allaitement

La ciprofloxacine et les corticoïdes, sont retrouvés dans le lait à la suite d'une administration orale. Il n'est pas démontré que leur administration topique chez l'Homme conduit à une absorption systémique suffisante, susceptible d'entraîner des quantités détectables dans le lait maternel. Un risque pour le nourrisson ne peut pas être exclu. Une attention particulière doit être portée lorsque ce médicament est administré pendant l'allaitement.

### Fertilité

Aucune donnée n'est disponible chez l'Homme sur les effets de CILOXADEX sur la fertilité (voir aussi la section 5.3). Des études topiques dermiques menées chez l'animal ont montré des effets sur les organes reproducteurs masculins, à la suite de l'administration prolongée de dexaméthasone à fortes doses. Les études sur les fonctions de reproduction réalisées sur des rats et des souris à des doses jusqu'à six fois supérieures à celles administrées quotidiennement à l'Homme par voie orale, n'ont pas montré d'atteinte de la fertilité.

## 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

CILOXADEX n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8. Effets indésirables

## Résumé du profil de sécurité

Au cours de cinq études cliniques impliquant 976 patients, CILOXADEX a été administré deux fois par jour. Trois études cliniques impliquaient 439 patients atteints d'otorrhée sur aérateurs trans-tympaniques et deux études cliniques ont concerné 537 patients atteints d'otites aiguës externes. Aucun effet indésirable systémique ou auriculaire grave relié à CILOXADEX n'a été rapporté dans ces études cliniques. Dans les essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquents étaient la douleur auriculaire et la gêne auriculaire, survenant approximativement chez 1 % à 1,5 % des patients.

## Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables répertoriés dans le tableau ci-dessous ont été observés lors d'études cliniques ou depuis la commercialisation. Ils sont classés par système d'organes et répertoriés selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à 1/100), rare (≥ 1/10 000 à 1/1 000), très rare ( 1/10 000), ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables sont présentés au sein de chaque groupe par ordre décroissant de gravité.

| **Classes de systèmes d'organes** | **Effets indésirables** |
|---|---|
| Affections oculaires | *Indéterminée :* vision floue (voir rubrique 4.4) |
| Infections et infestations | *Peu fréquent :* candidose, |
| Affections du système immunitaire | *Indéterminée :* hypersensibilité |
| Affections du système nerveux | *Peu fréquent :* paresthésie (picotement dans les oreilles), pleurs<br>*Rare :* sensation vertigineuse, céphalée |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | *Fréquent :* douleur auriculaire,<br>*Peu fréquent :* otorrhée, congestion de l'oreille, gêne auriculaire, prurit de l'oreille, infection fongique de l'oreille<br>*Rare :* hypo-acousie, acouphènes, résidus de médicament<br>*Indéterminée :* gonflement auriculaire |
| Affections vasculaires | *Peu fréquent :* bouffée de chaleur |
| Affections gastro-intestinales | *Peu fréquent :* vomissements, dysgueusie |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | *Peu fréquent :* exfoliation cutanée<br>*Rare :* éruption érythémateuse |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | *Peu fréquent :* occlusion du dispositif (obstruction des aérateurs trans-tympaniques), irritabilité, fatigue |

## Description des effets indésirables sélectionnés

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés chez les 439 patients atteints d'otorrhée sur aérateurs trans-tympaniques ont été des douleurs auriculaires (2,5 %), une gêne au niveau de l'oreille (2,5 %) et des dysgueusies (définies comme étant le goût du médicament) (1,1 %). De ces effets, seul 1 patient a dû arrêter le traitement pour la survenue d'une gêne au niveau de l'oreille.

L’effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez les 537 patients atteints d’otites aiguës externes fut le prurit de l’oreille (1,5 %). Aucun patient n’a dû arrêter le traitement pour cette raison.

Des réactions d’hypersensibilité graves et parfois fatales (réactions anaphylactiques), dont certaines survenant juste après l’administration de la première dose, ont été observées chez des patients traités par quinolones administrées par voie générale. Certaines réactions étaient accompagnées de collapsus cardiovasculaires, de pertes de conscience, d’angio-œdèmes (dont œdème laryngé, pharyngé ou facial), d’obstruction des voies respiratoires, de dyspnée, d’urticaire et de démangeaisons.

Des infections secondaires se sont développées après l’utilisation de l’association de corticostéroïdes et d’antimicrobiens.

Des ruptures de tendons au niveau des épaules, des mains et des tendons d’Achille, nécessitant une intervention chirurgicale ou entraînant une invalidité prolongée, ont été rapportées chez des patients traités par fluoroquinolones administrées par voie générale. Les études et l’expérience depuis la mise sur le marché des fluoroquinolones administrées par voie générale indiquent que le risque de ces ruptures pourrait être augmenté chez les patients traités par corticoïdes (en particulier les personnes âgées) et dans le cas où les tendons sont soumis à une tension élevée (y compris le tendon d’Achille). À ce jour, les données cliniques et depuis la mise sur le marché n’ont pas montré de lien entre l’administration auriculaire de ciprofloxacine et ces effets indésirables portant sur les tissus musculo-squelettiques et conjonctifs.

**Population pédiatrique**

La sécurité de CILOXADEX a été établie, chez les enfants âgés de 6 mois et plus atteints d’otorrhée sur aérateurs trans-tympaniques et chez les enfants d’un an et plus atteints d’otites aiguës externes. Il est attendu que la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants soient les mêmes que chez les adultes.

**Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr

### 4.9. Surdosage

Pour les produits locaux auriculaires, la capacité limitée de rétention du conduit auditif exclut un surdosage avec cette voie topique. Toutefois, l’ingestion orale de CILOXADEX résultant en un surdosage, ou un traitement topique auriculaire prolongé, peuvent entraîner l’inhibition de l’axe hypothalamo-pituitaire-surrénal (axe HPS). Bien que des infléchissements de la courbe de croissance des enfants et/ou une diminution des concentrations plasmatiques de cortisol puissent être plus prononcés après un surdosage important ou un traitement prolongé (de plusieurs mois) avec CILOXADEX, il est attendu que ces effets restent transitoires (en jours/semaines) et facilement réversibles sans séquelles sur le long terme.

Le traitement d’un surdosage aigu est généralement symptomatique et administré par voie générale, et peut inclure des vomitifs ou un lavage gastrique.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

## 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : médicaments otologiques, corticoïdes et anti-infectieux en association, code ATC : S02CA06.**

### Mécanisme d'action

Cette suspension auriculaire contient une fluoroquinolone, la ciprofloxacine, agissant comme antibactérien. L'action bactéricide de la ciprofloxacine résulte de l'inhibition de la topo-isomérase de type II (ADN gyrase) et de la topo-isomérase IV, nécessaires à la réplication, la transcription, la reconstruction et la recombinaison de l'ADN bactérien.

Le mécanisme d'action de la dexaméthasone (corticoïde) n'est pas totalement compris. Toutefois, il est connu que les corticoïdes se fixent à des récepteurs présents dans le cytoplasme, qu'il y ait une translocation nucléaire, puis une interférence sur la transcription de gènes cibles. Les corticoïdes stimulent la transcription des protéines anti-inflammatoires et inhibent l'expression de nombreux gènes inflammatoires. La dexaméthasone a une activité anti-inflammatoire 25 fois plus puissante que l'hydrocortisone.

### Mécanisme de résistance

La résistance *in vitro* à la ciprofloxacine peut se développer par mutations successives entraînant des modifications des sites cibles de la ciprofloxacine sur l'ADN gyrase et sur la topo-isomérase IV. Le degré de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones est variable. Les mutations uniques ne donnent pas lieu à une résistance clinique, mais les mutations multiples aboutissent généralement à une résistance clinique à plusieurs voire à toutes les substances actives de cette classe thérapeutique.

Les mécanismes de résistance par imperméabilité membranaire et/ou efflux actif peuvent avoir des effets variables sur la sensibilité bactérienne aux fluoroquinolones en fonction de leurs propriétés physicochimiques et en fonction de l'affinité des systèmes de transport pour les différents antibiotiques de cette classe thérapeutique. Tous les mécanismes de résistance *in vitro* sont fréquemment observés dans les isolats cliniques. La résistance aux autres familles d'antibiotiques par des mécanismes comme ceux affectant la perméabilité membranaire (fréquents avec *Pseudomonas aeruginosa*) et les mécanismes d'efflux, peuvent altérer la sensibilité des bactéries à la ciprofloxacine.

Une résistance plasmidique codée par les gènes qnr a été observée.

### Concentrations critiques

Actuellement, les concentrations critiques de la concentration minimale inhibitrice (CMI), telles qu'établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), prennent en compte les concentrations médicamenteuses atteignables au niveau systémique après l'administration orale ou intraveineuse de l'antibiotique. Ces concentrations critiques de Sensibilité/Résistance (S/R en mg/L) sont utilisées quotidiennement dans la pratique des laboratoires pour déterminer l'efficacité clinique. Cependant, lorsque la ciprofloxacine est administrée par voie auriculaire, des concentrations plus élevées peuvent être atteintes dans l'oreille et l'activité du médicament peut être influencée par les caractéristiques physicochimiques locales. Les concentrations critiques de l'EUCAST ne sont pas appropriées pour les antibiotiques topiques, mais les recommandations suivantes peuvent tout de même être suivies de manière générale.

**Concentrations critiques S/R recommandées par l'EUCAST pour la ciprofloxacine (version 10.0 – 2020.01.01)**

| Microorganismes | Sensibilité (S) | Résistance (R) |
|---|---|---|
| *Staphylococcus* spp. | 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 |

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces ; il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé lorsque l'intérêt du médicament dans certains types d'infections peut être mis en cause du fait du niveau de la prévalence de la résistance locale.

**Otorrhées sur aérateurs trans-tympaniques**

**Espèces habituellement sensibles**

Aérobies à Gram positif :

*Staphylococcus aureus* (sensible à la méticilline)

*Streptococcus pneumoniae*

Aérobies à Gram négatif :

*Haemophilus influenzae*

*Moraxella catarrhalis*

*Pseudomonas aeruginosa*

**Espèces inconstamment sensibles**

Aérobies à Gram positif :

*Staphylococcus aureus* (résistant à la méticilline)

**Otites aiguës externes**

**Espèces habituellement sensibles**

Aérobies à Gram positif :

*Staphylococcus aureus* (sensible à la méticilline)

Aérobies à Gram négatif :

*Pseudomonas aeruginosa*

**Espèces inconstamment sensibles**

Aérobies à Gram positif :

*Staphylococcus aureus* (résistant à la méticilline)

Les informations susmentionnées sont basées sur des études relatives à la surveillance microbiologique réalisées sur plusieurs sites européens et sur des données obtenues lors d'études cliniques effectuées aux États-Unis et au Canada.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

**Ciprofloxacine**

**Absorption**

Chez des patients pédiatriques ayant reçu localement dans l'oreille une dose de CILOXADEX, les taux de ciprofloxacine dans le sang sont très bas. Après 4 gouttes dans chaque oreille (équivalent à 0,84 mg de ciprofloxacine au total), les concentrations maximales de ciprofloxacine ($C_{max}$) sont atteintes dans l'heure qui suit, et sont comprises entre moins de 0,50 ng/mL à 3,45 ng/mL avec une $C_{max}$ moyenne de 1,33 ng/mL. Puis ces quantités sont éliminées avec une demi-vie d'environ 3 heures, de façon comparable aux sujets adultes recevant des doses administrées par voie orale.

**Distribution**

Les études sur la distribution tissulaire réalisées sur des animaux montrent que la ciprofloxacine se répartit dans la majorité des organes et tissus. Les concentrations les plus élevées se retrouvent généralement dans le foie et les reins. Le cerveau, la graisse et les os présentent des concentrations faibles. Une augmentation de la dose entraîne une élévation proportionnelle des concentrations dans les tissus.

La distribution et l'élimination de la radioactivité sont identiques après une ou plusieurs doses. La ciprofloxacine est faiblement liée aux protéines plasmatiques. Chez les rats et les singes, la liaison varie de 20 à 40 % et est constante dans une gamme de concentrations allant de 0,02 à 2,0 µg/mL.

La ciprofloxacine se retrouve dans le lait maternel des rates. La radioactivité présente dans le lait est principalement liée à la molécule-mère inchangée. Chez les rates gestantes recevant la ciprofloxacine marquée au $^{14}C$, la radioactivité se retrouve chez le fœtus, mais à des taux inférieurs à ceux observés dans le plasma maternel.

**Biotransformation**

Le métabolisme de la ciprofloxacine est identique chez les rats, les singes et l'Homme. La ciprofloxacine est faiblement métabolisée et est éliminée principalement sous forme inchangée dans les urines. Le métabolisme donne des métabolites dont l'activité microbiologique est beaucoup moins importante que celle de la molécule-mère. Lors d'études *in vitro* réalisées sur des microsomes de foie humain et de rat, la ciprofloxacine empêche toute biotransformation des CYP1A et CYP3A du cytochrome P450. Des interactions médicamenteuses ont été montrées pour certains médicaments spécifiques pris concomitamment avec la ciprofloxacine administrée par voies intraveineuse et orale. Certaines de ces interactions ont été associées à la capacité de

la ciprofloxacine à inhiber la biotransformation par les CYP1A et CYP3A du cytochrome P450.

**Élimination**

La ciprofloxacine est excrétée par voie urinaire, fécale ou biliaire. Chez les rats, suite à une dose administrée par voie intraveineuse, 51 % est retrouvé dans les urines et 47 % dans les matières fécales. Chez les singes et l'Homme, l'excrétion urinaire est la principale voie d'élimination. Il n'a pas été relevé de circulation entérohépatique significative chez le rat.

**Population pédiatrique**

Suite à l'administration unique, bilatérale, de 4 gouttes par oreille (8 gouttes par administration) de CILOXADEX chez 25 patients pédiatriques, la concentration plasmatique moyenne de ciprofloxacine $C_{max}$ était de 1,33 ± 0,96 ng/mL. Puis les concentrations de ciprofloxacine ont diminué et n'étaient plus quantifiables ( 0,50 ng/mL) chez 21 patients, 6 heures après la première dose, indiquant une faible exposition systémique. La $C_{max}$ moyenne de ciprofloxacine (1,33 ng/mL) était environ 570 fois moins élevée que la $C_{max}$ moyenne de 760 ng/mL observée chez des sujets adultes, après administration thérapeutique de 250 mg de ciprofloxacine par voie orale. Le $t_{1/2}$ moyen de la ciprofloxacine était d'environ 3 heures et était similaire à celui observé chez les sujets adultes après administration orale. L'exposition systémique à la ciprofloxacine observée au cours d'études cliniques après administration auriculaire de CILOXADEX, représente un maximum chez les patients pédiatriques atteints d'otites sur aérateurs trans-tympaniques, en raison de la présence d'aérateurs trans-tympaniques sans otorrhée. L'exposition systémique à la ciprofloxacine chez les patients atteints d'otites aiguës externes après administration auriculaire de CILOXADEX, ne serait pas aussi importante que celle observée chez les patients pédiatriques munis d'aérateurs trans-tympaniques, en raison d'une biodisponibilité inférieure des médicaments topiques à travers une membrane tympanique intacte.

**Dexaméthasone**

**Absorption**

Chez les patients pédiatriques ayant reçu localement dans l'oreille une dose auriculaire de CILOXADEX, les taux de dexaméthasone dans le sang sont très bas. Après 4 gouttes dans chaque oreille (équivalent à 0,28 mg de dexaméthasone au total), les concentrations maximales de dexaméthasone ($C_{max}$) sont atteintes dans l'heure qui suit, avec une $C_{max}$ moyenne de 0,09 ng/mL. Puis ces quantités sont éliminées avec une demi-vie d'environ 4 heures, de façon comparable aux sujets adultes recevant des doses administrées par voie orale.

**Distribution**

Le volume moyen de distribution chez l'homme variait entre 0,576 et 1,15 L/kg. Chez les animaux, les corticoïdes se distribuent dans les muscles, le foie, la peau, les intestins et les reins. Chez les rates gestantes, la dexaméthasone s'est retrouvée dans le placenta, mais les taux plasmatiques fœtaux n'ont pas dépassé les taux maternels. On a également retrouvé des traces de dexaméthasone dans le lait maternel, mais en très faible quantité. La liaison à l'albumine sérique varie approximativement de 77 à 84 %.

**Biotransformation**

La principale voie d'élimination de la dexaméthasone est le métabolisme hépatique. Chez l'Homme, près de 60 % de la dose administrée se retrouve dans les urines sous forme de 6-? hydroxydexaméthasone, avec de la 6-(?)-hydroxy-20-dihydrodexamethasone également

identifiée comme métabolite urinaire important.

La dexaméthasone mère n'est pas retrouvée dans les urines. Le principal isoenzyme du cytochrome P450 responsable de la biotransformation de la dexaméthasone est le CYP3A4. Chez l'Homme, l'élimination de la dexaméthasone varie entre 0,111 et 0,225 L/h/kg. La demi-vie d'élimination varie environ de 3 à 4,7 heures chez l'Homme. Le métabolisme de la dexaméthasone est induit par des anticonvulsivants et est inhibé par l'isoniazide et par l'itraconazole, puissant inhibiteur du CYP3A4 P450.

**Population pédiatrique**

Suite à l'administration unique, bilatérale, de 4 gouttes par oreille (8 gouttes par administration) de CILOXADEX chez 24 patients pédiatriques, la concentration plasmatique moyenne de dexaméthasone $C_{max}$ était de 0,90 ± 1,04 ng/mL. Puis, les concentrations de dexaméthasone ont diminué et n'étaient plus quantifiables ( 0,05 ng/mL) chez 10 patients, 6 heures après la première dose, indiquant une faible exposition systémique. La $C_{max}$ moyenne de dexaméthasone (0,90 ng/mL) était environ 8,8 fois moins élevée que la $C_{max}$ moyenne de 7,9 ng/mL observée chez des sujets adultes après administration d'une dose 0,5 mg de dexaméthasone par voie orale. Le $t_{1/2}$ moyen de la dexaméthasone était d'environ 4 heures et était similaire à celui observé chez les sujets adultes après une administration orale. L'exposition systémique à la dexaméthasone observée au cours d'études cliniques, après administration auriculaire de CILOXADEX, représente un maximum chez les patients pédiatriques atteints d'otites sur aérateurs trans-tympaniques, en raison de la présence des aérateurs trans-tympaniques sans otorrhée. L'exposition systémique à la dexaméthasone chez les patients atteints d'otites aiguës externes après administration auriculaire de CILOXADEX ne serait pas aussi importante que celle observée chez les patients pédiatriques munis d'aérateurs trans-tympaniques, en raison d'une biodisponibilité inférieure des médicaments topiques à travers une membrane tympanique intacte.

## 5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Aucune preuve n'atteste que l'administration auriculaire de CILOXADEX a des effets sur les articulations, bien qu'une administration orale de certaines quinolones ait provoqué une arthropathie chez les animaux immatures.

Les cobayes ayant reçu une instillation auriculaire de CILOXADEX dans l'oreille moyenne pendant un mois n'ont montré aucune modification structurelle ou fonctionnelle des cellules cochléaires liée au médicament, ni aucune lésion des osselets.

Potentiel mutagène et carcinogène

Les données disponibles émanant des tests de toxicologie génétique sur la ciprofloxacine et la dexaméthasone n'ont montré aucun potentiel mutagène biologiquement significatif suite à une administration auriculaire de CILOXADEX.

Aucune étude menée sur le long terme n'a permis d'évaluer le potentiel carcinogène du CILOXADEX.

Toxicité des fonctions de reproduction

Les études topiques dermiques menées chez l'animal ont montré des effets sur les organes reproducteurs masculins, suite à l'administration sur le long terme de dexaméthasone à des doses beaucoup plus élevées que celles résultant de l'administration de CILOXADEX en suspension auriculaire. Les études sur les fonctions de reproduction réalisées chez des rats et des souris à des doses jusqu'à six fois supérieures à celles administrées quotidiennement à l'Homme par voie orale, n'ont pas montré d'atteinte de la fertilité, ni d'atteinte chez le fœtus, due

à la ciprofloxacine.

Après administration intraveineuse de doses allant jusqu'à 20 mg/kg, aucune toxicité maternelle n'a été observée chez le lapin, ni embryotoxicité ou tératogénicité. Les corticoïdes sont généralement tératogènes chez les animaux de laboratoire lorsqu'ils sont administrés de façon systémique à des doses relativement faibles.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Chlorure de benzalkonium, hydroxyéthylcellulose, acétate de sodium trihydraté, acide acétique, chlorure de sodium, édétate disodique, tyloxapol, acide borique, acide chlorhydrique / hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau purifiée.

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

2 ans.

Après première ouverture du flacon : 4 semaines.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon compte-gouttes de 5 mL (PEBD) avec bouchon en polypropylène, contenant 5 mL de suspension.

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

**INFECTOPHARM ARZNEIMITTEL UND CONSILIUM GMBH**
VON-HUMBOLDT-STR. 1
64646 HEPPENHEIM
ALLEMAGNE

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 224 397 1 6 : 5 mL en flacon compte-gouttes (PEBD)

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

# CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I