

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES
MÉDICAMENTS

Pr**OTIXAL**^{MC}

Solution otique de ciprofloxacine et d'acétonide de fluocinolone
ciprofloxacine à 0,3 % p/v (sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine) et acétonide de
fluocinolone à 0,025 % p/v

Antibactérien – corticostéroïde

Medexus Inc.
35 Nixon Road, Unit 1
Bolton, Ontario
L7E 1K1

Date de préparation :
23 janvier 2023

Numéro de contrôle : 270667

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 6 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 8 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 9 |
| SURDOSAGE..... | 9 |
| MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 10 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ | 11 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 11 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 12 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 12 |
| ESSAIS CLINIQUES | 14 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 18 |
| MICROBIOLOGIE..... | 18 |
| TOXICOLOGIE | 19 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES | |
| MÉDICAMENTS..... | 24 |

PrOTIXAL^{MC}

Solution otique de ciprofloxacine et d'acétonide de fluocinolone
ciprofloxacine à 0,3 % p/v (sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine) et acétonide de
fluocinolone à 0,025 % p/v

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Formes posologiques et concentration | Ingrédients non médicinaux cliniquement importants |
|-----------------------|---|--|
| Otique | Solution otique ciprofloxacine à 0,3 % p/v (sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine) / acétonide de fluocinolone à 0,025 % p/v | Aucun <i>Pour une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement</i> |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La solution otique OTIXAL (ciprofloxacine à 0,3 % p/v [sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine] et acétonide de fluocinolone à 0,025 % p/v) est indiquée pour le traitement de l'otite moyenne aiguë (OMA) avec tubes de tympanotomie chez les patients pédiatriques (âgés de 6 mois ou plus) causée par *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Pour réduire l'apparition de bactéries résistantes aux antibiotiques et maintenir l'efficacité d'OTIXAL et d'autres médicaments antibactériens, il faut réserver OTIXAL au traitement d'infections dont la cause bactérienne est démontrée ou fortement soupçonnée.

Gériatrie (> 65 ans) :

L'innocuité et l'efficacité cliniques d'OTIXAL n'ont pas été établies chez suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour pouvoir établir s'ils réagissent différemment des enfants.

Pédiatrie (< 6 mois) :

L'innocuité et l'efficacité d'OTIXAL n'ont pas été étudiées chez les patients pédiatriques âgés de moins de 6 mois. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, ESSAIS CLINIQUES)

CONTRE-INDICATIONS

OTIXAL (ciprofloxacine à 0,3 % p/v [sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine] et acétonide de fluocinolone à 0,025 % p/v) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'acétonide de fluocinolone ou à d'autres corticostéroïdes, à la ciprofloxacine ou à d'autres quinolones ou à tout autre ingrédient du produit.

L'utilisation de ce produit est contre-indiquée en cas d'infections virales du conduit auditif externe, y compris la varicelle, les infections à herpès simplex et les infections otiques fongiques.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

OTIXAL (ciprofloxacine à 0,3 % p/v [sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine] et acétonide de fluocinolone à 0,025 % p/v) est réservé à un usage otique. Il n'est pas conçu pour un usage ophtalmique ni destiné à une administration par voie orale ou par injection.

Système immunitaire et hypersensibilité

L'administration d'OTIXAL doit être interrompue dès la première manifestation d'une éruption cutanée ou d'autres signes d'hypersensibilité. Certaines réactions d'hypersensibilité aiguës et graves peuvent nécessiter un traitement d'urgence immédiat. Des cas graves et parfois mortels de réactions d'hypersensibilité (ou anaphylactiques), dont certains sont survenus après la première dose, ont été signalés chez des patients recevant des quinolones à action générale. Certaines réactions ont été accompagnées de collapsus cardiovasculaire, de perte de conscience, d'œdème de Quincke (y compris œdème laryngé, pharyngé ou facial), d'obstruction des voies aériennes, de dyspnée, d'urticaire et de démangeaisons.

On a noté de la sensibilisation et de l'irritation causées par des applications dermiques de corticostéroïdes topiques. La dermatite allergique de contact causée par les corticostéroïdes topiques est habituellement diagnostiquée en observant l'absence de guérison plutôt que l'exacerbation clinique. Si le patient ne parvient pas à se rétablir après 7 jours de traitement, il faut instaurer un traitement approprié.

Système nerveux

L'absorption de corticostéroïdes topiques peut provoquer une suppression réversible de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) et éventuellement une insuffisance surrénalienne après un retrait subit du médicament. Chez certains patients, l'absorption générale de corticostéroïdes topiques peut entraîner des manifestations du syndrome de Cushing, de l'hyperglycémie et de la glycosurie pendant le traitement. Le risque de présenter de tels effets indésirables est très faible avec OTIXAL, car son administration otique n'entraîne qu'une absorption négligeable.

Sensibilité/résistance

Apparition de bactéries résistantes aux médicaments :

Prescrire OTIXAL en l'absence d'une infection bactérienne démontrée ou fortement soupçonnée a peu de chance de s'avérer bénéfique pour le patient et pourrait favoriser l'apparition de microorganismes résistants aux médicaments.

Prolifération microbienne :

Comme dans le cas d'autres préparations antibactériennes, l'utilisation de ce produit peut se traduire par une prolifération de bactéries non sensibles, des levures et des champignons. Si une infection de ce genre survient, il faut interrompre l'utilisation et entreprendre un autre traitement.

Si l'infection ne s'améliore pas après un traitement complet à OTIXAL (sept jours de traitement), il faut procéder à des cultures afin de mieux orienter le traitement. Si l'otorrhée persiste après un traitement complet, ou s'il se produit deux épisodes ou plus d'otorrhée dans les six mois qui suivent, une évaluation plus approfondie est recommandée afin d'exclure la possibilité d'une affection sous-jacente, par exemple un cholestéatome, un corps étranger ou une tumeur.

L'utilisation d'OTIXAL peut favoriser la sélection des microorganismes non sensibles. Si une surinfection survient pendant le traitement, il faut prendre des mesures appropriées.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Aucune étude clinique adéquate et bien contrôlée portant sur OTIXAL n'a été menée auprès de femmes enceintes. Il ne faut pas utiliser OTIXAL pendant la grossesse à moins que les bienfaits attendus pour la mère l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus. À des doses relativement faibles, les corticostéroïdes sont généralement tératogènes chez les animaux de laboratoire quand ils sont administrés dans la circulation générale. L'administration d'acétonide de fluocinolone par voie sous-cutanée provoquait des avortements chez le lapin. On a montré que certains corticostéroïdes sont tératogènes après une administration dermique chez des animaux de laboratoire. Aucune étude de reproduction chez les animaux n'a été menée avec OTIXAL. La ciprofloxacine n'est pas tératogène. (Voir TOXICOLOGIE.)

Femmes qui allaitent :

Aucune étude adéquate et bien contrôlée portant sur OTIXAL n'a été menée chez les femmes qui allaitent. La ciprofloxacine et les médicaments de la classe des corticostéroïdes passent dans le lait maternel après une administration par voie orale. On ignore si l'absorption ciprofloxacine et d'acétonide de fluocinolone dans la circulation générale, après leur administration otique, mène à des quantités détectables de ces médicaments dans le lait maternel. En raison du potentiel d'effets indésirables de la ciprofloxacine et de l'acétonide de fluocinolone chez les nourrissons allaitants, il faut prendre la décision d'interrompre l'allaitement ou l'administration du médicament, en prenant en compte l'importance que revêt la prise du médicament pour la mère. (Voir TOXICOLOGIE.)

Pédiatrie (< 6 mois) :

La myringotomie avec pose d'un tube de tympanotomie n'est généralement pas effectuée chez les enfants de moins de 6 mois. L'efficacité et l'innocuité d'OTIXAL n'ont pas été établies chez les nourrissons de moins de 6 mois. Il ne faut pas administrer OTIXAL chez des enfants de moins de 6 mois.

EFFETS INDÉSIRABLES**Aperçu des effets indésirables du médicament**

Dans le cadre de deux essais cliniques, 224 patients atteints d'otite moyenne aiguë avec tubes de tympanotomie ont été traités par la solution otique OTIXAL (ciprofloxacine à 0,3 % p/v [sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine] et acétonide de fluocinolone à 0,025 % p/v) deux fois par jour pendant une durée médiane de 7 jours. Les groupes de comparaison ont reçu des solutions otiques contenant de la ciprofloxacine à 0,3 % p/v (n = 220) et de l'acétonide de fluocinolone à 0,025 % p/v (n = 213). Les participants à ces deux essais étaient âgés de 6 mois à 12 ans, dont 385 (58,6 %) étaient âgés de moins de 3 ans.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Dans les deux essais, aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été rapporté. Le pourcentage de patients ayant abandonné la prise du médicament à l'étude en raison d'effets indésirables étaient plus bas dans le groupe OTIXAL (1,8 %) qu'avec les agents de comparaison (ciprofloxacine à 0,3 % p/v et acétonide de fluocinolone à 0,025 % p/v). Les effets indésirables ayant mené à l'abandon du traitement étaient généralement associés à une otite (otite moyenne et otite moyenne aiguë ainsi qu'otite externe) et à des affections associées à l'otite (comme la rhinite et la pharyngite streptococcique), ainsi qu'à des effets indésirables comme l'otalgie et l'otorrhée.

Les effets indésirables liés au traitement survenus chez au moins un patient sont les suivants :

Tableau 1 : Effets indésirables liés au traitement par OTIXAL survenus chez au moins un patient

| Effet indésirable | OTIXAL (n = 224) n (%) | CIPRO (n = 220) n (%) | FLUO (n = 213) n (%) |
|---|---------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Troubles de l'oreille et du labyrinthe | 4 (1,8 %) | 4 (1,8 %) | 5 (2,3 %) |
| Enflure de l'oreille | 1 (0,4 %) | 0 | 1 (0,5 %) |
| Otalgie | 1 (0,4 %) | 1 (0,5 %) | 2 (0,9 %) |
| Prurit de l'oreille | 1 (0,4 %) | 1 (0,5 %) | 0 |
| Otorrhée | 1 (0,4 %) | 1 (0,5 %) | 2 (0,9 %) |
| Trouble de la membrane tympanique | 1 (0,4 %) | 0 | 0 |
| Surdité neurosensorielle | 0 | 1 (0,5 %) | 0 |
| Gêne auriculaire | 0 | 1 (0,5 %) | 0 |
| Hémorragie de l'oreille | 0 | 0 | 1 (0,5 %) |
| Infections et infestations | 1 (0,4 %) | 2 (0,9 %) | 2 (0,9 %) |
| Otite moyenne de l'oreille controlatérale | 1 (0,4 %) | 0 | 0 |
| Infection fongique de l'oreille | 0 | 0 | 1 (0,5 %) |
| Otite externe | 0 | 1 (0,5 %) | 0 |
| Otite externe à Candida | 0 | 1 (0,5 %) | 0 |
| Sinusite | 0 | 0 | 1 (0,5 %) |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés | 2 (0,9 %) | 2 (0,9 %) | 4 (1,9 %) |
| Excès de tissu de granulation | 1 (0,4 %) | 0 | 1 (0,5 %) |
| Éruption cutanée | 1 (0,4 %) | 0 | 2 (0,9 %) |
| Dermatite | 0 | 1 (0,5 %) | 0 |
| Eczéma | 0 | 1 (0,5 %) | 1 (0,5 %) |

Au total, 22,4 % (148/662) des enfants ont signalé la présence d'une infection des deux oreilles au début des deux essais. Le pourcentage d'effets indésirables chez les enfants traités par OTIXAL était semblable pour les enfants présentant une infection d'une oreille (4,4 %) et des deux oreilles (4,7 %).

La fréquence de l'ensemble des effets indésirables était plus élevée dans le sous-groupe d'enfants âgés de moins de 3 ans. Chez ces enfants, la fréquence des effets indésirables était semblable entre les groupes de traitement. Le nombre d'enfants présentant au moins un effet indésirable était moins élevé dans le groupe OTIXAL (70 de 132 patients, 53,0 %) chez les enfants de moins de 3 ans que (26 de 92 patients, 28,3 %) chez les enfants de 3 ans ou plus.

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance post-commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été déterminés avec l'administration de solution otique de ciprofloxacine à 0,3 % p/v et d'acétonide de fluocinolone à 0,025 % p/v contre des infections de l'oreille. Comme ces effets sont signalés volontairement par une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'estimer avec certitude leur fréquence ou d'établir un lien causal avec l'exposition au médicament.

- Troubles de l'oreille et du labyrinthe : enflure de l'oreille, otalgie, acouphènes, congestion de l'oreille, vertiges.
- Troubles généraux et réactions au site d'administration : douleur au site d'administration, sensation de picotement au site d'application, œdème localisé, douleur, prurit, pyrexie.
- Troubles du système immunitaire : réaction allergique
- Infections et infestations : candidose
- Blessure, empoisonnement et complications des procédures : occlusion du dispositif (obstruction des tubes de tympanotomie)
- Troubles du système nerveux : paresthésies (bourdonnements d'oreilles), dysgueusie, étourdissements, céphalées
- Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : exfoliation de la peau, éruption cutanée érythémateuse

On note les effets indésirables suivants d'autres médicaments otiques contenant de la ciprofloxacine à 0,3 % p/v ou de l'acétonide de fluocinolone de 0,01 à 0,025 % p/v :

- Troubles cardiaques : tachycardie
- Troubles de l'oreille et du labyrinthe : diminution de l'acuité auditive, surdité neurosensorielle, myringite, otite externe eczémateuse
- Troubles du système immunitaire : hypersensibilité, dermatite allergique, réaction allergique cutanée, rougeur du visage, éruption cutanée, urticaire, œdème laryngé grave, œdème de Quincke
- Troubles oculaires : diminution de l'acuité visuelle
- Épreuves de laboratoire : thrombopénie
- Troubles du système nerveux : vertiges vestibulaires
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète sucré non insulino-dépendant

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude sur les interactions avec le médicament (que ce soit avec un autre médicament, un aliment, une herbe médicinale ou lors d'analyse en laboratoire) n'a été réalisée avec OTIXAL (ciprofloxacine [sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine] à 0,3 % p/v et acétonide de fluocinolone à 0,025 % p/v). Étant donné les faibles concentrations de ciprofloxacine et d'acétonide de fluocinolone présentes dans la circulation générale à la suite de l'administration otique topique d'OTIXAL dans l'oreille humaine, il est peu probable que surviennent des

interactions médicament-médicament à l'échelle systémique.

Effets du médicament sur le style de vie

OTIXAL n'altère pas la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

OTIXAL (ciprofloxacine à 0,3 % p/v [sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine] et acétonide de fluocinolone à 0,025 % p/v) est réservé à un usage otique. Il n'est pas conçu pour un usage ophtalmique ni destiné à une administration par voie orale ou par injection.

Il ne faut pas utiliser OTIXAL chez des enfants de moins de 6 mois.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Le contenu d'un flacon unidose (volume libéré : 0,25 mL) d'OTIXAL doit être instillé deux fois par jour (environ toutes les 12 heures), pendant 7 jours, dans le conduit auditif de l'oreille atteinte. Ce schéma posologique doit être utilisé chez les enfants âgés de 6 mois ou plus.

Il faut réchauffer la solution en tenant le flacon à la main pendant une ou deux minutes. Cela permet d'éviter les étourdissements qui peuvent être causés par l'instillation d'une solution froide dans le conduit auditif.

Le patient doit être allongé, l'oreille atteinte vers le haut, avant d'instiller le médicament. Ensuite, il faut appuyer quatre fois sur le tragus pour faciliter la pénétration du médicament dans l'oreille moyenne. Le patient doit rester en position pendant une minute. Au besoin, recommencer pour l'autre oreille.

Dose oubliée

Si une dose d'OTIXAL a été oubliée, elle doit être prise dès que possible. Cependant, s'il est presque temps d'administrer la dose suivante, la dose oubliée doit être omise et le traitement doit être poursuivi selon l'horaire prévu.

SURDOSAGE

| |
|---|
| Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région. |
|---|

Il est peu probable que la dose unitaire contenue dans l'emballage d'OTIXAL (ciprofloxacine à 0,3 % p/v [sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine] et acétonide de fluocinolone à 0,025 % p/v) puisse permettre une surdose.

Si la préparation est avalée par accident, le traitement comprendra une vidange gastrique par vomissements provoqués ou par lavage gastrique et l'administration de charbon activé et

d'antiacides contenant du magnésium ou du calcium. Toute prise en charge supplémentaire doit reposer sur une indication clinique ou sur les recommandations du centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

OTIXAL contient de la ciprofloxacine, un médicament antibactérien, et de l'acétonide de fluocinolone, un corticostéroïde.

La ciprofloxacine, une fluoroquinolone, est un antibiotique à large spectre actif *in vitro* contre une grande variété de micro-organismes à Gram négatif et à Gram positif. L'action bactéricide de la ciprofloxacine est due à une interférence avec l'enzyme ADN gyrase, qui est indispensable à la synthèse de l'ADN bactérien (voir MICROBIOLOGIE).

L'acétonide de fluocinolone a des propriétés anti-inflammatoires, antiprurigineuses et vasoconstrictrices. Il inhibe localement la biosynthèse des prostaglandines, ce qui explique en partie son efficacité anti-inflammatoire. Au niveau cellulaire, les corticostéroïdes entraînent la production de peptides appelés lipocortines. Les lipocortines inhibent l'action de la phospholipase A₂, une enzyme qui entraîne la dégradation des membranes lysosomales des leucocytes et, par conséquent, la libération d'acide arachidonique. Cette action diminue la production et la libération subséquentes de médiateurs endogènes de l'inflammation, dont les prostaglandines, les kinines, l'histamine, les enzymes lysosomales et le système du complément.

Pharmacodynamique

La pharmacologie de la ciprofloxacine à 0,3 % p/v avec de l'acétonide de fluocinolone à 0,025 % p/v n'a pas été étudiée. Individuellement, la ciprofloxacine et la fluocinolone ont été bien caractérisées dans la littérature.

Pharmacocinétique

Dans le cadre de deux études pivots de phase III portant sur l'otite moyenne aiguë chez des enfants âgés de 6 mois à 12 ans portant des tubes de tympanotomie, des échantillons de sang ont été prélevés dans des sous-groupes de 14 et de 11 patients lors de la visite 1 (avant l'administration de la première dose) et de la visite 3 (entre une et deux heures après la dernière dose), respectivement, afin de déterminer les taux plasmatiques de ciprofloxacine ou d'acétonide de fluocinolone. Trois enfants traités par OTIXAL (ciprofloxacine à 0,3 % p/v [sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine] et acétonide de fluocinolone à 0,025 % p/v) ou de la ciprofloxacine à 0,3 % p/v en monothérapie présentaient une infection des deux oreilles. Un seul enfant présentant une infection des deux oreilles s'est avéré présenter un taux détectable de ciprofloxacine (3,0 ng/mL) dans le plasma après 7 jours de traitement. Des concentrations détectables (limite inférieure de quantification de 1 ng/mL) de ciprofloxacine ou d'acétonide de

fluocinolone dans le plasma n'ont pas été observées chez les enfants présentant une infection d'une seule oreille après 7 jours de traitement.

Les expositions quotidiennes maximales consistaient en l'application otique d'environ 1,5 mg de ciprofloxacine et d'environ 0,125 mg d'acétonide de fluocinolone par jour pendant toute la période de traitement, ces quantités étant doublées en cas d'infection bilatérale de l'oreille interne. Quant à l'exposition générale à la ciprofloxacine, les concentrations obtenues avec l'administration otique étaient environ 450 fois plus faibles que celles qui sont obtenues dans le sérum humain après l'administration par voie orale d'une dose de 250 mg.

Populations particulières et états pathologiques

Aucune étude portant sur OTIXAL n'a été menée auprès d'une population particulière de patients. Comme il s'agit d'un produit topique, on ne prévoit aucune variation des paramètres pharmacocinétiques d'OTIXAL dans les populations particulières.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (de 15 à 30 °C). Garder à l'abri de la lumière; conserver les flacons inutilisés dans la pochette et les jeter 7 jours après l'ouverture de la pochette. Ne pas ouvrir tant que le produit n'est pas prêt à être utilisé.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

OTIXAL (ciprofloxacine à 0,3 % p/v [sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine] et acétonide de fluocinolone à 0,025 % p/v) est une solution otique stérile et sans agent de conservation contenant de la ciprofloxacine à 0,3 % p/v (3 mg/mL) et de l'acétonide de fluocinolone à 0,025 % p/v (0,25 mg/mL).

Ingrédients non médicinaux : polysorbate 80, glycérine, povidone K90F et eau purifiée.

OTIXAL est offert dans un flacon unidose de polyéthylène translucide de basse densité (0,25 mL chacun) emballé dans une pochette de papier d'aluminium elle-même placée dans une boîte de carton pour protéger le produit de la lumière. OTIXAL est offert dans les formats suivants :

- Chaque pochette contient 2 flacons (échantillon).
- Chaque pochette contient 15 flacons répartis dans trois rangées de cinq flacons (présentation commerciale).
- Quarante-huit flacons répartis en 24 pochettes, contenant chacune une rangée de deux flacons (présentation commerciale).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

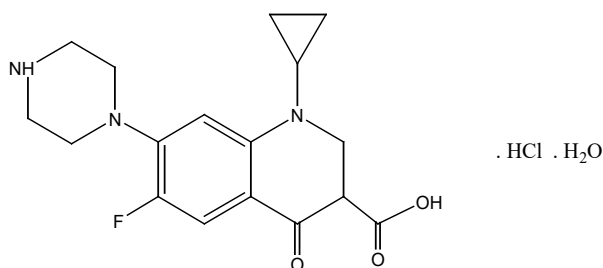
Nom propre : Chlorhydrate de ciprofloxacine

Nom chimique :

Monochlorhydrate de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-pipérazinyl)-3-quinoléine carboxylique, monohydrate

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$, 385,8

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre cristalline de couleur jaune pâle.

Forme physique : Le chlorhydrate de ciprofloxacine n'existe pas sous des formes polymorphes différentes.

Solubilité : Peu soluble dans l'eau; légèrement soluble dans l'acide acétique et le méthanol; très légèrement soluble dans l'alcool déshydraté; pratiquement insoluble dans l'acétone, l'acétonitrile, l'acétate d'éthyle, l'hexane et le chlorure de méthylène.

Hygroscopicité : Le chlorhydrate de ciprofloxacine n'est pas hygroscopique.

Point de fusion : 318 à 320 °C.

Substance pharmaceutique

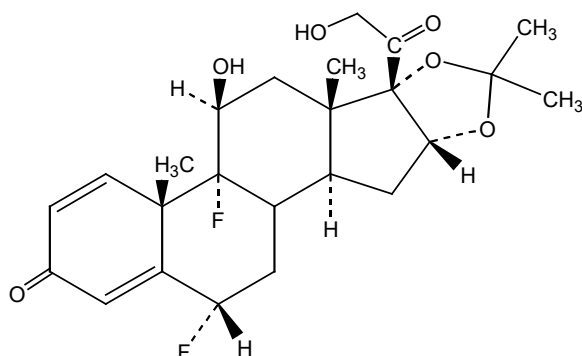
Nom propre : Acétonide de fluocinolone

Nom chimique :

6 α ,9 α -difluoro-11 β ,16 α ,17,21-tétrahydroxyprégna-1,4-diène-3,20-dione cyclique 16,17-acétal avec acétone

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₄H₃₀F₂O₆, 452,49

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre cristalline de couleur blanche ou presque blanche.

Forme physique : Les analyses par diffraction de rayons X ont mis en évidence trois motifs de diffraction polymorphes.

Solubilité : Soluble dans le méthanol; légèrement soluble dans l'éther; légèrement soluble dans le chloroforme et insoluble dans l'eau.

Hygroscopicité : L'acétonide de fluocinolone n'est pas hygroscopique.

Point de fusion : Environ 270 °C, avec décomposition.

ESSAIS CLINIQUES

Otite moyenne aiguë avec tubes de tympanotomie

Aspects démographiques et méthodologie de l'étude

Deux essais de phase III multicentriques, randomisés, à double insu, en mode parallèle et contrôlés par comparateur actif ont été menés auprès de 662 enfants (de 6 mois à 12 ans) présentant une otite moyenne aiguë (OMA) non compliquée et portant des tubes de tympanotomie en vue d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'OTIXAL (ciprofloxacine à 0,3 % p/v [sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine] et acétonide de fluocinolone à 0,025 % p/v), comparativement à celles d'une solution otique de ciprofloxacine à 0,3 % p/v (CIPRO) ou d'une solution otique d'acétonide de fluocinolone à 0,025 % p/v (FLUO). Les critères d'inclusion minimaux étaient les suivants : tubes de tympanotomie perméables, otorrhée pendant trois semaines ou moins et otorrhée purulente modérée à grave. Les solutions contenant la dose unitaire (0,25 mL) étaient administrées dans l'oreille ou les oreilles atteintes deux fois par jour pendant 7 jours. Les chercheurs ont utilisé les renseignements de la carte journal et l'examen otoscopique pour établir le moment de la fin de l'otorrhée à la fin du traitement, lors de la visite 3 (jour 8 à 10) et à l'évaluation de la guérison, lors de la visite 4 (jour 18 à 22).

Tableau 2 : Résumé des données démographiques des patients (population IT) lors d'essais cliniques sur OTIXAL menés auprès de patients présentant une otite moyenne aiguë et portant des tubes de tympanotomie

| N° de l'essai | Dose*, voie d'administration et durée | Sujets de l'étude | Âge moyen (groupe d'âge) ans | Sexe |
|---------------|--|-------------------|------------------------------|----------------|
| Essai 1 | OTIXAL | 112 | 3,2 (0,6 à 11,8) | M : 64; F : 48 |
| | CIPRO | 109 | 3,5 (0,6 à 11,6) | M : 66; F : 43 |
| | FLUO | 110 | 3,5 (0,8 à 12,7) | M : 68; F : 42 |
| | Solution otique (0,25 mL), administration par voie otique, posologie à deux fois par jour 7 jours de traitement | | | |
| Essai 2 | OTIXAL | 111 | 3,2 (0,6 à 12,7) | M : 65; F : 46 |
| | CIPRO | 112 | 3,3 (0,7 à 12,0) | M : 69; F : 43 |
| | FLUO | 108 | 3,2 (0,6 à 12,2) | M : 59; F : 49 |
| | Solution otique (0,25 mL), administration par voie otique, posologie à deux fois par jour 7 jours de traitement | | | |

* Dose totale pour OMA d'une seule oreille avec tubes de tympanotomie : Ciprofloxacine à 1,5 mg et acétonide de fluocinolone à 0,125 mg administrés par voie otique deux fois par jour. La dose totale était d'environ 10,5 mg de ciprofloxacine et 0,875 mg d'acétonide de fluocinolone pour une période de 7 jours.

IT = en intention de traiter (Intent To Treat); CIPRO = solution otique de ciprofloxacine à 0,3 % p/v;
FLUO = solution otique d'acétonide de fluocinolone à 0,025 % p/v; M = sexe masculin; F = sexe féminin

Dans ces deux études, le principal paramètre d'évaluation visait à démontrer la supériorité du traitement par OTIXAL par rapport au traitement avec la ciprofloxacine seule ou au traitement avec l'acétonide de fluocinolone seul, du début à la fin de l'otorrhée. La fin de l'otorrhée correspondait au premier jour sans otorrhée, pour autant qu'elle ne réapparaisse pas avant la fin de l'étude. L'analyse principale a été effectuée au sein de la population en intention de traiter cliniquement (CITT pour Clinical Intent To Treat).

Résultats des essais

Dans les deux études sur le traitement de l'OMA chez des patients portant des tubes de tympanotomie, le temps écoulé avant la fin de l'otorrhée était significativement plus court, sur le plan statistique, avec OTIXAL, comparativement à celui observé avec la ciprofloxacine seule et avec l'acétonide de fluocinolone seul, dans la population en intention de traiter cliniquement (CITT). Il était impossible d'estimer le temps écoulé avant la fin de l'otorrhée dans le groupe recevant l'acétonide de fluocinolone, car le nombre de patients dont les données étaient censurées était supérieur au nombre de patients chez qui on avait observé la fin de l'otorrhée. Les résultats de l'analyse du temps écoulé avant la fin de l'otorrhée dans la population traitée conformément au protocole (CPP pour Clinical Per Protocol) étaient similaires.

Tableau 3 : Temps écoulé (jours) avant la fin de l'otorrhée (CITT)

| Essai 1 | Groupe de traitement | | |
|--|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| | OTIXAL (n = 112) | CIPRO (n = 109) | FLUO (n = 110) |
| Nombre (%) de patients chez qui on avait observé la fin de l'otorrhée au jour 22 | 88 (78,6 %) | 73 (67,0 %) | 53 (48,2 %) |
| Temps écoulé médian avant la fin de l'otorrhée, y compris les patients** dont les données étaient censurées* (Min/Max) | 3,8 (3,0 / 4,4) | 7,7 (4,8 / 11,4) | n.e. (7,4 / n.e.) |
| Valeur de p vs OTIXAL (test de Mantel-Haenzel)*** | | < 0,001 | < 0,001 |
| Essai 2 | | | |
| | OTIXAL (n = 111) | CIPRO (n = 112) | FLUO (n = 108) |
| Nombre (%) de patients chez qui on avait observé la fin de l'otorrhée au jour 22 | 87 (78,4 %) | 77 (68,8 %) | 47 (43,5 %) |
| Temps écoulé médian avant la fin de l'otorrhée, y compris les patients** dont les données étaient censurées* (Min/Max) | 4,9 (3,7 / 5,5) | 6,8 (5,5 / 7,7) | n.e. (13,9 / n.e.) |
| Valeur de p vs OTIXAL (test de Mantel-Haenzel)*** | | 0,028 | < 0,001 |

n.e. : non estimable, car le nombre de patients dont les données étaient censurées était supérieur au nombre de patients chez qui on avait observé la fin de l'otorrhée.

* Données censurées : Chez les patients dont l'otorrhée était toujours présente à la fin de l'étude et chez les patients ayant abandonné le traitement pour une raison quelconque ou qui avaient utilisé un médicament de secours au jour 22.

** La moyenne de Kaplan-Meier permet d'estimer toutes les données censurées des patients dont l'otorrhée n'avait pas pris fin au jalon temporel maximal de 22 jours.

*** Test de Mantel-Haenzel stratifié selon l'âge (patients de moins de 3 ans vs patients de 3 ans ou plus)

CITT = population clinique IT (Clinical Intent to Treat); CIPRO = solution otique de ciprofloxacine à 0,3 % p/v; FLUO = solution otique d'acétonide de fluocinolone à 0,025 % p/v; É.-T. = écart-type.

L'aspiration de liquide de l'oreille moyenne par le tube de tympanotomie lors de la visite 1 n'a pas permis d'obtenir d'agent pathogène en culture chez 29,3 % des enfants. On a signalé un taux d'éradication de la bactérie plus élevé avec OTIXAL que dans le groupe de l'agent de comparaison (Tableau 4).

Tableau 4 : Taux d'éradication bactérienne par agent pathogène : population de patients évaluable sur le plan microbiologique issus d'études portant sur l'otite moyenne aiguë avec tubes de tympanotomie

| | OTIXAL n/N (%) | | CIPRO (0,3 % p/v) n/N (%) | |
|-----------------------|-------------------|----------------|------------------------------|----------------|
| | Visite 3 | Visite 4 | Visite 3 | Visite 4 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 16/17 (94,1 %) | 16/16 (100 %) | 12/14 (85,7 %) | 12/13 (92,3 %) |
| <i>S. aureus</i> | 25/28 (89,3 %) | 24/25 (96 %) | 26/33 (78,8 %) | 21/22 (95,5 %) |
| <i>M. catarrhalis</i> | 13/13 (100 %) | 13/13 (100 %) | 10/10 (100 %) | 11/11 (100 %) |
| <i>H. influenzae</i> | 20/21 (95,2 %) | 17/18 (94,4 %) | 31/31 (100 %) | 26/27 (96,3 %) |
| <i>S. pneumoniae</i> | 10/10 (100 %) | 7/7 (100 %) | 10/10 (100 %) | 11/11 (100 %) |

* Évaluable sur le plan microbiologique = population microbiologique selon le protocole (tous les patients selon le protocole chez qui une bactérie était présente lors de la visite 1 et chez qui des résultats microbiologiques étaient accessibles pour la visite 3 ou la visite 4)

n = nombre de patients présentant une éradication microbiologique avérée ou présumée

N = nombre total de patients chez qui une réponse microbiologique était observée

Chez les enfants présentant une infection d'une seule oreille, le délai écoulé médian avant la fin de l'otorrhée était de 4,1 jours avec OTIXAL (n = 180), de 7 jours avec la ciprofloxacine à 0,3 % p/v (n = 165) et impossible à estimer avec l'acétonide de fluocinolone à 0,025 % p/v (n = 169). Les tests de Mantel-Haenzel et de Wilcoxon effectués à partir des sujets présentant une infection d'une seule oreille donnaient des résultats statistiquement significatifs pour les temps écoulés avant la fin de l'otorrhée entre les groupes OTIXAL et ciprofloxacine ainsi qu'entre les groupes OTIXAL et acétonide de fluocinolone (p < 0,001 pour toutes les comparaisons). Cependant, chez les enfants présentant une infection des deux oreilles, les temps écoulés médians avant la fin de l'otorrhée étaient de 6,6 jours dans le groupe OTIXAL (n = 43), de 6,9 jours dans le groupe ciprofloxacine (n = 56) et impossible à estimer dans le groupe acétonide de fluocinolone (n = 49). Les tests de Mantel-Haenzel et de Wilcoxon effectués à partir des sujets présentant une infection des deux oreilles donnaient des résultats statistiquement non significatifs pour les temps écoulés avant la fin de l'otorrhée entre les groupes OTIXAL et ciprofloxacine ainsi qu'entre les groupes OTIXAL et acétonide de fluocinolone (p = 0,022 et p = 0,019, respectivement).

Le tiers des enfants présentant une otorrhée grave au début de l'étude ont signalé une diminution du temps écoulé avant la fin de l'otorrhée sous OTIXAL comparativement aux enfants ayant reçu les ingrédients actifs individuellement (médianes : OTIXAL : 4,3 jours; ciprofloxacine : 15,5 jours; acétonide de fluocinolone : impossible à estimer).

Dans la population CITT, le temps écoulé avant la fin de l'otorrhée était plus court (médiane de 3,7 jours) chez les enfants de 3 ans ou plus que chez les enfants de moins de 3 ans (médiane de 4,9 jours) sous OTIXAL.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie non clinique

L'action bactéricide de la ciprofloxacine est due à une interférence avec l'enzyme ADN gyrase, qui est indispensable à la synthèse de l'ADN bactérien (voir MICROBIOLOGIE).

Comme les autres corticostéroïdes topiques, l'acétonide de fluocinolone a des propriétés anti-inflammatoires, antiprurigineuses et vasoconstrictrices. Il aide à diminuer la réaction inflammatoire qui accompagne l'infection bactérienne.

MICROBIOLOGIE

L'action bactéricide de la ciprofloxacine résulte de l'inhibition des topoisomérases II (ADN gyrase) et des topoisomérases IV, des enzymes nécessaires à la réplication, à la transcription, à la réparation et à la recombinaison de l'ADN bactérien.

La résistance des bactéries aux quinolones peut s'acquérir grâce à des mécanismes chromosomiques ou plasmidiques.

Des études *in vitro* ont montré une résistance croisée entre la ciprofloxacine et certaines fluoroquinolones. En général, il n'y a pas de résistance croisée entre les quinolones et d'autres classes d'antibactériens comme les bêta-lactamines et les aminoglycosides.

Le Tableau 5 fait état de l'activité *in vitro* de la ciprofloxacine contre des isolats bactériens associés à l'otite externe et à l'otite moyenne.

Tableau 5 : Données *in vitro* sur les effets de la ciprofloxacine contre des microorganismes associés à l'OAE et à l'OAM avec tubes de tympanotomie

| Agent pathogène | N | Plage de CMI µg/mL | CMI ₅₀ µg/mL | CMI ₉₀ µg/mL |
|-----------------------|-----|-----------------------|----------------------------|----------------------------|
| <i>P. aeruginosa</i> | 71 | ≤ 0,12 – 1 | ≤ 0,12 | 0,5 |
| <i>S. aureus</i> | 51 | ≤ 0,12 – 512 | 0,5 | 16 |
| <i>M. catarrhalis</i> | 100 | ≤ 0,12 | ≤ 0,12 | ≤ 0,12 |
| <i>H. influenzae</i> | 100 | ≤ 0,12 – 8 | ≤ 0,12 | ≤ 0,12 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 102 | 0,5 – 8 | 1 | 2 |

CMI = concentration minimale inhibitrice; OEA = otite externe aiguë; OMA = otite moyenne aiguë
Collection d'isolats : 2012 – 2014

Il convient de considérer *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) comme étant un microorganisme résistant à la ciprofloxacine.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Les études de toxicité aiguë sur la ciprofloxacine et l'acétonide de fluocinolone ont été effectuées sur plusieurs espèces, et les DL₅₀ correspondantes ont été établies. Chez le lapin, quand la ciprofloxacine était instillée en doses uniques dans la cavité auriculaire moyenne, on a observé une légère réaction inflammatoire dans la membrane tympanique.

Tableau 6 : Valeurs de DL₅₀ pour la ciprofloxacine

| Animal | Voie d'administration | DL ₅₀ (mg/kg) |
|--------|-----------------------|--------------------------|
| Souris | Intraveineuse | 122 |
| | Orale | 5000 |
| | Sous-cutanée | > 1 000 |
| | Intrapéritonéale | 1 165 |
| Rat | Intraveineuse | 207 |
| | Orale | > 2 000 |
| | Sous-cutanée | > 1 000 |
| Lapin | Orale | 2500 |
| Chat | Orale | 150 |
| Chien | Orale | n.d. |

DL₅₀ = dose létale médiane; n.d. = non disponible

Tableau 7 : Valeurs de DL₅₀ pour l'acétonide de fluocinolone

| Animal | Voie d'administration | DL ₅₀ (mg/kg) |
|--------|-----------------------|--------------------------|
| Souris | Orale | > 4 000 |
| | Sous-cutanée | 200 |
| | Intrapéritonéale | 103 |
| Rat | Orale | > 4 000 |
| | Sous-cutanée | 108 |
| | Intrapéritonéale | 42 |
| Cobaye | Sous-cutanée | > 3 170 |

DL₅₀ = dose létale médiane

Toxicité de doses répétées

Des cobayes ont été utilisés pour évaluer la tolérance et la toxicité otiques après l'administration topique otique de doses répétées de ciprofloxacine à 0,3 % p/v et d'acétonide de fluocinolone à 0,025 % p/v pendant 4 semaines. Les cobayes (3 mâles et 3 femelles) ont reçu 20 µL du médicament par jour introduit dans le conduit auditif droit pendant 28 jours (0,06 mg de ciprofloxacine par jour et 0,005 mg d'acétonide de fluocinolone par jour; 1,68 mg de ciprofloxacine et 0,14 mg d'acétonide de fluocinolone pendant l'ensemble de l'étude). L'oreille gauche était utilisée comme témoin. Aucun décès ni différence notable dans le poids des animaux n'ont été observés. Aucun signe d'irritation cutanée n'a été noté; toutefois, la présence d'acétonide de fluocinolone pourrait avoir en partie masqué l'aspect d'une inflammation cutanée. À l'examen histologique des coupes d'oreilles traitées et témoins, on a constaté la présence d'une légère congestion vasculaire de la sous-muqueuse avec de discrets infiltrats focaux de cellules mononucléées chez un animal de sexe masculin. Aucune autre différence sur le plan histologique n'a été notée entre le groupe de traitement et le groupe témoin.

Une étude d'ototoxicité subaiguë a été effectuée chez le cobaye afin d'évaluer l'ototoxicité éventuelle d'OTIXAL, administré par voie intratympanique, et des produits de dégradation. Les animaux sous médicaments actifs et témoins ont reçu par un cathéter implanté chirurgicalement à l'intérieur de l'oreille moyenne des bolus de perfusion de 50 µL deux fois par jour (équivalent à de la ciprofloxacine à 0,3 mg/jour avec de l'acétonide de fluocinolone à 0,025 mg/jour) pendant 28 jours. Des évaluations des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral (PTC) ont été effectuées chez tous les animaux à deux jalons temporels déterminés (avant le test et au jour 29). Ni OTIXAL ni le véhicule témoin n'ont causé de décès, et ils n'ont eu aucun effet sur les observations cliniques, le poids des animaux, les examens physiques, les examens otoscopiques, les évaluations macroscopiques, la motilité des osselets, les cytochléogrammes ou les examens de l'oreille moyenne. Dans le groupe OTIXAL, on a observé de légères hausses du seuil des PTC moyen au jour 29 par rapport aux valeurs de référence à 10 et à 20 kHz, mais pas à 4 kHz. En prenant en compte les animaux mâles et femelles séparément, on a observé dans le groupe des femelles une hausse légère et modérée du seuil des PTC moyen à 10 et à 20 kHz, respectivement. Même si ce résultat laisse présager que le traitement pourrait causer une perte auditive neurosensorielle, dans le contexte d'une évaluation générale au cours de laquelle aucune modification de nature ototoxique n'est observée, ce résultat revêt peu d'importance. Les témoins positifs exposés à la néomycine ont présenté de graves pertes d'acuité auditive chez les mâles comme chez les femelles, à toutes les fréquences évaluées, avec la plus grande hausse du seuil de PTC à 20 kHz. La néomycine a produit, comme prévu, une toxicité de l'oreille moyenne révélée par des observations macroscopiques, la motilité des osselets, des cytochléogrammes, les potentiels auditifs évoqués du tronc cérébral et les examens de l'oreille moyenne.

Cancérogénicité

Les études de cancérogénicité à long terme sur des rats et des souris recevant de la ciprofloxacine n'ont pas permis d'observer d'effets cancérogènes ni tumorigènes quand le médicament était administré par voie orale à des doses allant jusqu'à 250 mg/kg/jour (pour les rats) et à 750 mg/kg/jour (pour les souris) pendant jusqu'à deux ans. De plus, les analyses de photo-co-cancérogénicité à long terme ont montré que la ciprofloxacine ne diminue pas le temps écoulé avant l'apparition de tumeurs de la peau causées par la lumière ultraviolette chez la souris sans poils.

La majorité des études sur le potentiel cancérogène de l'acétonide de fluocinolone montre qu'il s'agit d'un inhibiteur des tumeurs induites chimiquement ainsi que d'un inhibiteur de la formation d'adduits induite par des promoteurs de tumeurs quand il est administré avec un autre médicament. Deux études chez la souris ont permis d'observer une certaine amélioration sur le plan tumoral en présence de fluocinolone.

Aucune étude chez les animaux n'a été effectuée en vue d'évaluer le potentiel cancérogène d'OTIXAL à long terme.

Mutagénicité

Huit tests d'activité mutagène *in vitro* ont été effectués avec la ciprofloxacine et leurs résultats figurent ci-dessous :

- Test *Salmonella*/microsome (négatif)
- Test de réparation de l'ADN d'*E. coli* (négatif)
- Test de mutation de cellules de lymphome de souris (positif)
- Test de l'HGPRT sur cellules de hamster chinois V79 (négatif)
- Test de transformation de cellules d'embryon de hamster syrien (négatif)
- Test de mutation ponctuelle de *Saccharomyces cerevisiae* (négatif)
- Test de conversion génétique et croisement mitotique chez *Saccharomyces cerevisiae* (négatif)
- Test de réparation de l'ADN d'hépatocyte de rat (positif)

Ainsi, 2 des 8 tests *in vitro* étaient positifs, mais les résultats des 3 systèmes de tests *in vivo* suivants ont donné des résultats négatifs :

- Test de réparation de l'ADN d'hépatocyte de rat
- Test du micronoyau (souris)
- Test de létalité dominante (souris)

L'acétonide de fluocinolone ne s'est pas révélé génotoxique lors du test d'Ames et de l'épreuve sur cellules de lymphome murin à gène tk *in vitro*, et lors du test du micronoyau sur la moelle osseuse de souris *in vivo*.

Études toxicologiques sur la reproduction

Aucune étude de reproduction chez les animaux n'a été menée avec OTIXAL.

Aucun signe d'effet nocif sur le fœtus n'a été observé avec la ciprofloxacine dans des études sur la reproduction effectuées chez le rat et la souris à des doses orales atteignant 100 mg/kg et à des doses i.v. atteignant 30 mg/kg. Chez le lapin, l'administration de ciprofloxacine (30 et 100 mg/kg par voie orale) a causé des troubles gastro-intestinaux entraînant une perte de poids chez les mères et une augmentation de la fréquence des avortements. Cependant, aucune tératogénéicité n'a été observée avec ces deux doses. Après l'administration intraveineuse de doses atteignant 20 mg/kg, aucune toxicité maternelle n'a été observée chez le lapin ni aucune activité embryotoxique ou tératogène. Chez les singes, la ciprofloxacine (0 à 200 mg/kg par voie orale et 0 à 25 mg/kg par voie parentérale – jours 20 à 50 de la gestation) a été bien tolérée et n'a pas modifié le développement des embryons ni des fœtus, ni augmenté les taux des avortements ou modifié les taux hormonaux.

Les études sur la fertilité chez le rat à des doses orales de ciprofloxacine atteignant 100 mg/kg/jour n'ont révélé aucune diminution de la fertilité. Ces doses représentent plus de 1 000 fois la dose clinique maximale recommandée de ciprofloxacine ototopique en fonction de la surface corporelle, en supposant que la ciprofloxacine est complètement absorbée dans l'oreille chez un patient recevant la ciprofloxacine et l'acétonide de fluocinolone deux fois par jour, conformément aux directives figurant dans la monographie.

L'administration par voie orale de ciprofloxacine à 20 et à 40 mg/kg chez des rates gestantes (une fois par jour pendant 20 jours) a provoqué des variations dans les performances reproductives des rates et des modifications importantes dans le développement des paramètres squelettique des fœtus.

Aucune étude adéquate de reproduction portant sur l'acétonide de fluocinolone n'a été menée chez les animaux.

On a montré que les corticostéroïdes sont tératogènes chez les animaux de laboratoire quand ils sont administrés par voie générale à des doses relativement faibles. On a montré que certains corticostéroïdes sont tératogènes après une administration dermique chez des animaux de laboratoire. L'acétonide de fluocinolone, quand il était administré par voie sous-cutanée à des rats et des lapins pendant la gestation à une dose toxique chez la mère de 50 µg/kg/jour, causait des avortements et des malformations chez les quelques fœtus survivants. Chez le lapin, l'administration d'acétonide de fluocinolone par voie sous-cutanée à une dose de 0,13 mg/kg/jour des jours 6 à 18 de la gestation a causé des avortements à la fin de la troisième et au début de la quatrième semaine de gestation. On a analysé l'effet de l'administration d'acétonide de fluocinolone par voie sous-cutanée (doses uniques de 0,02, de 0,1 et de 0,5 mg/kg) sur le taux de mortalité et la prise de poids chez des rats nouveau-nés (de 10 à 24 heures après la naissance). L'administration de la dose la plus élevée (0,5 mg/kg) a entraîné une absence de survie. À des doses inférieures, l'acétonide de fluocinolone a provoqué de la mortalité et empêché la prise de poids corporel normale.

Études sur la tolérance locale

La tolérance locale de la solution otique de ciprofloxacine à 0,3 % p/v et de la solution otique de ciprofloxacine à 0,3 % p/v et d'acétonide de fluocinolone à 0,025 % p/v a été évaluée dans le cadre de deux études sur l'irritation cutanée chez le lapin. Dans l'une de ces études, la tolérance locale d'une peau intacte ou éraflée après administration de solution otique de ciprofloxacine à 0,3 % p/v a été évaluée. La solution otique de ciprofloxacine était bien tolérée sur une peau intacte. On n'a observé qu'un seul cas d'érythème léger après son application sur une peau éraflée. L'étude permettait de conclure qu'en général la solution otique de ciprofloxacine à 0,3 % p/v n'était pas irritante. De plus, une étude sur l'irritation primaire du derme chez le lapin a permis d'évaluer l'irritation cutanée causée par la solution otique de ciprofloxacine à 0,3 % p/v et d'acétonide de fluocinolone à 0,025 % p/v quand elle est appliquée pendant 4 heures sur la peau rasée de lapin à l'aide d'un timbre semi-occlusif. Dans le groupe sous traitement actif, deux des trois animaux ont présenté un léger érythème qui était accompagné d'un léger œdème chez un seul animal. Dans le groupe véhicule, deux des trois animaux ont présenté des changements : l'un avec un érythème bien délimité et un léger œdème et un autre avec un léger érythème. Aucune lésion du derme n'a été observée 72 heures après le retrait du timbre sur tous les animaux. Cette étude a permis de conclure que la solution otique de ciprofloxacine à 0,3 % p/v et d'acétonide de fluocinolone à 0,025 % p/v se classe parmi les produits non irritants.

La tolérance locale à OTIXAL a aussi été évaluée dans le cadre d'un essai portant sur les ganglions lymphatiques locaux, un modèle murin qui vise à évaluer le potentiel de sensibilisation de la peau que peut avoir un produit chez une souris de souche CBA/Ca après application topique sur la face dorsale de l'oreille. Le produit médicamenteux a été classé parmi les produits non irritants et les produits non sensibilisants selon les conditions de l'expérimentation. En outre, on a effectué une étude portant sur OTIXAL chez des lapines New Zealand blanches en vue d'évaluer son effet irritant ou corrosif sur le derme. Aucune lésion cutanée ni aucun décès n'ont été observés, et aucun des animaux n'a présenté de perte de poids pendant la période de l'étude. Aucune anomalie n'a été observée à l'évaluation macroscopique des organes ni des tissus pendant l'autopsie. Selon l'ensemble des données, OTIXAL se classe parmi les produits non irritants et non corrosifs dans les conditions expérimentales étudiées.

Étude de tolérabilité articulaire

L'administration générale de ciprofloxacine et d'autres quinolones à des doses beaucoup plus élevées que celles qui sont administrées ou absorbées par voie otique a provoqué des lésions ou des érosions du cartilage des articulations portantes et d'autres signes d'arthropathie chez des animaux jeunes de plusieurs espèces. L'administration topique oculaire de ciprofloxacine à de jeunes chiens n'a causé aucune arthropathie. Il n'existe aucune donnée probante qui montre que la présentation posologique otique peut avoir un effet sur les articulations portantes.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS**

Pr **OTIXAL**^{MC}
(o'ti'ksal)

**Solution otique de ciprofloxacine et d'acétonide de fluocinolone
(ciprofloxacine à 0,3 % p/v [sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine] et acétonide de
fluocinolone à 0,025 % p/v)**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **OTIXAL** et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**OTIXAL**.

OTIXAL se présente sous forme de gouttes otiques destinées à être utilisées dans les oreilles seulement.

N'utilisez pas ce médicament dans les yeux et ne le prenez pas par la bouche.

Pourquoi OTIXAL est-il utilisé?

OTIXAL est utilisé pour traiter l'infection causée par certaines bactéries dans l'oreille moyenne d'enfants de 6 mois ou plus qui portent un tube dans le tympan.

Les médicaments antibactériens, comme OTIXAL, traitent uniquement les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales. OTIXAL contient un ingrédient antibactérien appelé ciprofloxacine et doit être utilisé exactement de la façon indiquée et jusqu'à ce que les sept jours de traitement se soient écoulés. Une mauvaise utilisation ou une surutilisation d'OTIXAL pourrait provoquer la croissance de bactéries survivant à la ciprofloxacine, faisant en sorte que, dans l'avenir, OTIXAL ou d'autres médicaments contenant de la ciprofloxacine ne pourront plus vous soigner. Ne partagez pas vos médicaments.

Comment OTIXAL agit-il?

Les gouttes otiques OTIXAL contiennent du chlorhydrate de ciprofloxacine et de l'acétonide de fluocinolone. Le chlorhydrate de ciprofloxacine tue les bactéries. Cela traite l'infection. L'acétonide de fluocinolone diminue le taux de substances qui enflamment les tissus. Ensemble, ils traitent l'infection de l'oreille et l'enflure.

Quels sont les ingrédients d'OTIXAL?

Ingrédients médicinaux : Chlorhydrate de ciprofloxacine et acétonide de fluocinolone.

Ingrédients non médicinaux : polysorbate 80, glycérine, povidone K90F et eau purifiée.

OTIXAL est offert sous les formes posologiques qui suivent :

OTIXAL est une solution de gouttes otiques stérile et sans agent de conservation offerte dans des flacons unidoses translucides de 0,25 mL. Les flacons sont emballés dans une pochette protectrice faite de papier aluminium.

Ne prenez pas OTIXAL si :

- Vous ou votre enfant êtes allergiques (hypersensibles) à la ciprofloxacine ou à d'autres antibiotiques de la classe des quinolones.
- Vous ou votre enfant êtes allergiques à l'acétonide de fluocinolone ou à d'autres stéroïdes.
- L'enfant est âgé de moins de 6 mois.
- Vous ou votre enfant présentez une infection de l'oreille causée par un virus ou un champignon.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre OTIXAL, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- Vous ou votre enfant avez présenté 2 infections des oreilles ou plus depuis les 6 derniers mois.
- Vous allaitez. On ignore si les ingrédients actifs contenus dans ces gouttes otiques passent dans le lait maternel.

Autres mises en garde importantes à connaître :

Communiquez avec le médecin dans les cas suivants :

- Si vous ou votre enfant présentez :
 - Une enflure
 - Une éruption cutanée grave
 - Une douleur ou un écoulement qui persiste pendant quelques jours
- Avant d'interrompre un traitement par OTIXAL. N'interrompez pas le traitement de vous-même. Ces affections pourraient être causées par des bactéries, des levures ou un champignon résistant au médicament.

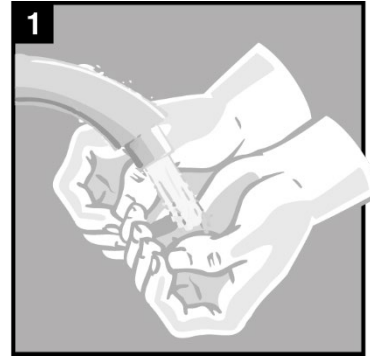
Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Comment prendre OTIXAL :

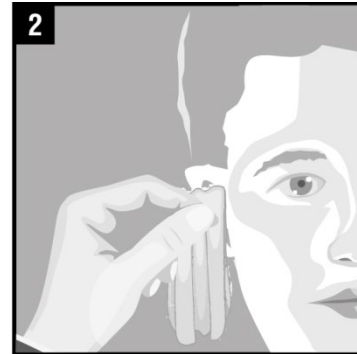
Voir le mode d'emploi d'OTIXAL fourni ci-dessous étape par étape.

Il est important que la personne qui administre OTIXAL respecte scrupuleusement le mode d'emploi pour s'assurer que le médicament soit aussi efficace que possible.

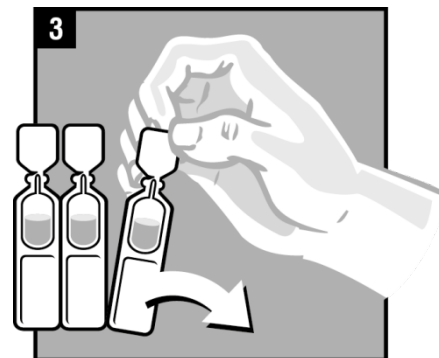
1. La personne qui administre OTIXAL doit d'abord se laver les mains à l'eau et au savon.



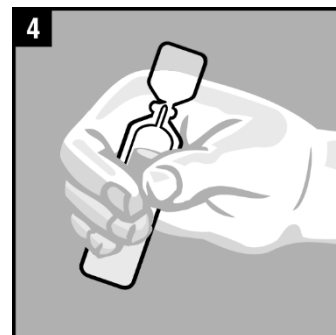
2. Nettoyer délicatement le liquide qui s'écoule de l'oreille et qui peut être retiré facilement de l'oreille externe. NE PAS INSÉRER D'OBJET OU DE COTON-TIGE DANS LE CONDUIT AUDITIF.



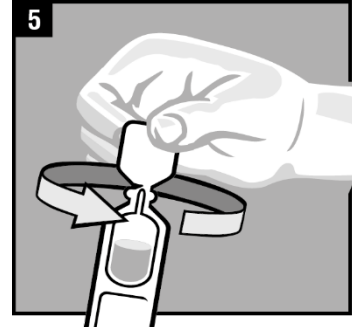
3. Détacher un flacon de l'ensemble de flacons.



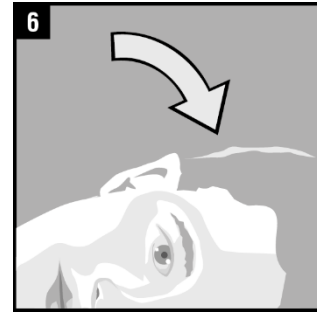
4. Réchauffer les gouttes otiques en tenant le flacon à la main pendant une ou deux minutes.



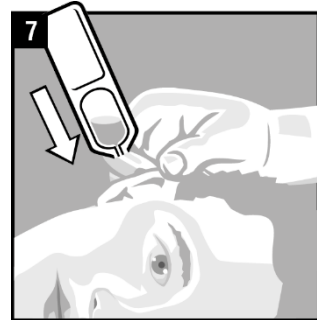
5. Dévisser le capuchon du flacon.



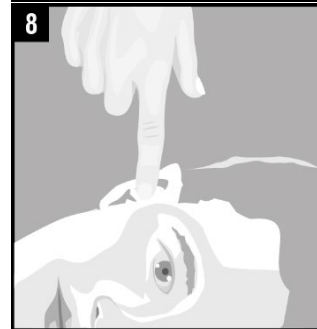
6. Pencher la tête ou celle de votre enfant d'un côté de telle sorte que l'oreille atteinte soit orientée vers le haut.



7. Instiller le contenu d'un flacon dans l'oreille.



8. Appuyer sur le tragus (le petit morceau de cartilage situé devant le conduit auditif) quatre fois en le poussant vers le bas pour permettre au médicament de pénétrer dans l'oreille moyenne. De cette manière, les gouttes peuvent s'écouler dans le tube inséré dans le tympan et atteindre l'oreille moyenne.



9. Maintenir la tête du patient sur le côté pendant environ une minute pour permettre au médicament de pénétrer dans l'oreille. Le fait de remettre la tête en position verticale ou de bouger trop rapidement pendant l'instillation des gouttes otiques peut permettre à une partie du médicament de s'écouler hors du conduit auditif. Cela doit être évité, car le médicament pourrait ne pas atteindre le fond du conduit auditif.



Jeter le flacon après utilisation.

10. Au besoin, recommencer chacune des étapes pour l'autre oreille.

Dose habituelle :

- Instiller le contenu d'un flacon unidose dans l'oreille atteinte deux fois par jour pendant 7 jours. Administrer environ toutes les 12 heures, p. ex., à 8 h et à 20 h.
- Utiliser cette routine d'administration pour les patients de tous âges.
- N'utilisez pas OTIXAL à moins que votre médecin ou celui de votre enfant vous ait expliqué comment le faire et que vous ayez bien compris le mode d'emploi. Vous pouvez poser vos questions à ce sujet à votre médecin, à celui de votre enfant ou au pharmacien.
- Utilisez OTIXAL exactement comme votre médecin ou celui de votre enfant vous l'a prescrit.
- Instiller les gouttes aussi longtemps que l'a prescrit le médecin, même quand les symptômes s'atténuent.
- Vous ou votre enfant ne devez ni commencer ni arrêter de prendre OTIXAL sans consulter d'abord le médecin.

Surdosage :

Si OTIXAL est avalé par accident ou si vous croyez avoir instillé une trop grande quantité d'OTIXAL dans l'oreille, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si aucun symptôme n'est présent.

Dose oubliée :

Si vous ou votre enfant avez oublié une dose d'OTIXAL, il faut l'administrer dès que possible. Toutefois, s'il est presque temps d'administrer la dose suivante, la dose oubliée doit être omise et le traitement doit être poursuivi selon l'horaire prévu. Ne doublez pas la dose à moins que votre médecin ou celui de votre enfant vous ait indiqué de le faire. Si l'infection ne s'est pas résorbée après une semaine de traitement, consultez votre médecin ou celui de votre enfant.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à OTIXAL?

Parmi les effets secondaires courants d'OTIXAL, on compte les suivants :

- Démangeaisons, douleur, écoulement ou enflure dans l'oreille.

Informez votre médecin ou celui de votre enfant de tout effet secondaire incommodant ou persistant.

En prenant OTIXAL, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, veuillez communiquer avec un professionnel de la santé.

| Effets secondaires graves et mesure à prendre | | | |
|--|--|-------------------|---|
| Symptôme ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | Si l'effet est grave uniquement | Dans tous les cas | |
| <p><u>PEU COURANT</u> Réactions allergiques : parmi les symptômes, on compte les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • enflure des yeux, des lèvres, de la bouche, de la langue, du visage et de la gorge • démangeaisons • éruption cutanée • urticaire | | √ | |

Si vous ou votre enfant présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable ne figurant pas dans la liste ci-dessus, ou s'aggravant au point d'interférer avec les activités de la vie quotidienne, veuillez en discuter avec un professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

Trois façons de signaler :

- En faisant une déclaration en ligne au [MedEffet](#);
- En téléphonant (sans frais) 1 866 234-2345; ou
- En remplissant un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et en l'envoyant par :

- Télécopieur (sans frais) 1 866 678-6789
- Poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice de l'adresse : 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffect](#).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Garder hors de la portée et de la vue des enfants, de préférence sous clé.

- Ne pas utiliser après la date de péremption qui figure sur la boîte et le flacon.
- Conserver à la température ambiante (de 15 à 30 °C). Garder à l'abri de la lumière; conserver les flacons inutilisés dans la pochette protectrice en aluminium et les jeter 7 jours après l'ouverture de la pochette. Ne pas ouvrir tant que le produit n'est pas prêt à être utilisé.
- Après avoir utilisé tout le contenu du flacon, jeter le flacon vide de façon sécuritaire.

Pour en savoir davantage au sujet d'OTIXAL :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie de produit complète préparée pour les professionnels de la santé, renfermant les présents renseignements sur le médicament à l'intention des patients, que vous pouvez obtenir en visitant le [site Web de Santé Canada](#) ou le site Web du fabricant à l'adresse www.otixal.ca, ou en téléphonant au 1-877-633-3987.

OTIXAL est une marque de commerce des Laboratorios SALVAT, S.A., Espagne et est distribué au Canada par Medexus avec l'autorisation des Laboratorios SALVAT, S.A., Espagne.

Le présent dépliant a été rédigé par Medexus Inc.

Dernière révision : 23 janvier 2023