

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cetralax Comp 3 mg/ml + 0,25 mg/ml øredråper, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 3 mg ciprofloksacin (som hydroklorid) og 0,25 mg fluocinolon (som acetonid).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

0,6 mg metylparahydroksybenzoat (E218) per ml.

0,3 mg propylparahydroksybenzoat (E216) per ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øredråper, oppløsning.

Fargeløs eller litt gul, klar vannfri oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cetralax Comp er indisert hos voksne og barn i alderen 6 måneder og eldre for følgende infeksjoner:

- Akutt otitis externa (AOE)
- Akutt otitis media hos pasienter med tympanostomirør (AOMT)

forårsaket av ciprofloksacinfølsomme mikroorganismer (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og eldre befolkning

Akutt otitis externa og akutt otitis media med tympanostomirør: Drypp 6-8 dråper inn i den aktuelle ytre øregangen hver 12. time i 7 dager.

Det har ikke blitt observert noen samlede forskjeller i sikkerhet og effektivitet mellom eldre og andre voksne pasienter.

Pediatrisk populasjon

Dosen for barn i alderen 6 måneder eller eldre er den samme som for voksne ved begge indikasjoner.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Dosejustering anses ikke som nødvendig.

Administrasjonsmåte

Til bruk i øret.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet.

Oppløsningen bør varmes før bruk ved å holde flasken i hånden i flere minutter. Dette gjør at ubehag som følge av påføring av kald oppløsning i øregangen unngås. Pasienten bør ligge med det affiserte øret opp, og dråpene bør så plasseres ved å dra flere ganger i øret. For pasienter med akutt otitis media med tympanostomirør, skal tragus pumpes 4 ganger ved å skyve innover for å muliggjøre gjennomtrenging av dråper inn i mellomøret. Denne posisjonen skal opprettholdes i omtrent 1 minutt for å muliggjøre gjennomtrenging av dråper inn i øret.

Gjenta, om nødvendig, i det andre øret.

For å unngå kontaminering av dråpespissen for å minske bakterierisiko, må øret, den ytre øregangen, omkringliggende områder eller andre overflater ikke berøres med flaskens dråpespiss. Flasken skal være godt lukket når den ikke er i bruk. Oppbevar flasken inntil behandlingen er fullført.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene ciprofloksacin eller fluocinolonacetonid eller andre medlemmer av kinolonklassen av antimikrobielle midler eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Virusinfeksjoner i den ytre øregangen, inkludert varicella og herpes simplex-infeksjoner og soppinfeksjoner i øret.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dette legemidlet er kun til bruk i øret, og skal ikke brukes i øyet, til inhalasjon eller til injeksjon. Dette legemidlet skal ikke svelges eller injiseres.

Dersom otorré vedvarer etter fullført behandling, eller hvis det oppstår 2 eller flere tilfeller av otorré innen 6 måneder, bør man undersøkes ytterligere for å utelukke en underliggende sykdom som for eksempel kolesteatom, fremmedlegemer eller tumor. Dersom det etter behandling fremdeles er tegn og symptomer, anbefales ytterligere vurdering av sykdommen og behandlingen.

Cetraxal Comp bør seponeres ved første tegn på hudutslett eller noen andre tegn på overfølsomhet. Alvorlig og noen ganger livsfarlige overfølsomhetsreaksjoner (anafylaktisk) er blitt beskrevet hos pasienter som mottok systemisk kinolon-behandling, hos noen etter den første dosen. Alvorlige, akutte hypersensitivitetsreaksjoner kan kreve umiddelbar intensivbehandling.

Som med andre antibakterielle preparater kan lengre tids bruk av dette produktet medføre oppvekst av ikke følsomme organismer, inkludert bakteriestammer, gjær og sopp. Hvis det oppstår superinfeksjon, bør passende behandling settes i gang.

Moderat til alvorlig fototoksisitet er blitt observert hos noen pasienter som ble utsatt for sollys under behandling med systemiske kinoloner. På grunn av administrasjonsstedet, er det usannsynlig at dette produktet kan gi fotoallergiske reaksjoner.

Kortikosteroider kan redusere motstandskraften og bidra til utviklingen av bakterielle, virale eller sopp-infeksjoner, samt maskere de kliniske tegnene på infeksjoner, hvorpå manglende virkning av antibiotikumet kan overses, eller det kan forekomme en demping av allergiske reaksjoner overfor stoffene i legemidlet.

Cetraxal Comp kan gi allergiske reaksjoner (mulig forsinket) da det inneholder metylparahydroksybenzoat og propylparahydroksybenzoat (se pkt. 4.8).

Synsforstyrrelse

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og topikale kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte grå stær, grønn stær eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effektivitet med Cetraxal Comp har ikke blitt fastslått hos barn under 6 måneder. I sjeldne tilfeller kan behandling med Cetraxal Comp brukes i denne under-pediatriske populasjonen etter en svært grundig fordel/risiko-evaluering av forskrivende lege som vurderer at selv om det ikke finnes kjente sikkerhetsproblemer eller forskjeller i sykdomsprosessen som utelukker bruk hos disse barna, er klinisk erfaring utilstrekkelig i disse spesifikke undergruppene i den pediatriske populasjonen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført med Cetraxal Comp. Men på grunn av ubetydelige plasma-nivåer som ble observert etter påføring i øret (se pkt. 5.2), er det usannsynlig at ciprofloksacin eller fluocinolonacetonid kan gi klinisk meningsfylt systemisk interaksjon med andre legemidler.

Systemisk administrasjon av noen quinoloner har vist en forsterket effekt av det orale anti koagulantia, warfarin og dets derivater, og har vært forbundet med forbigående økning av serum-kreatinin hos pasienter som samtidig har blitt behandlet med cyclosporin.

Det er påvist at oral administrasjon av ciprofloksacin hemmer cytochrom P450 CYP1A2- og CYP3A4-isoenzymene og endrer metabolismen av methylxanthiner (koffein, theophyllin). Etter lokalbehandling i øret med Cetraxal Comp var ciprofloxacin konsentrasjonen i plasma lav, og det er usannsynlig at det forekommer klinisk relevante endringer i methylxanthinenes plasmakonsentrasjoner som følge av ciprofloxacins interaksjoner med P450-metabolismen.

Det anbefales ikke å bruke andre ørepreparater samtidig. Dersom mer enn ett legemiddel behøves administrert på dette stedet, anbefales det å administrere dem separat.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data tilgjengelig fra administrasjon av ciprofloksacin på gravide kvinner indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksisitet. Da systemisk eksponering for ciprofloksacin vil være svært lav, antas dette ikke å gi noen effekter på fosteret.

Kortikosteroider har vist å være teratogene i forsøksdyr ved systemisk administrering av relativt lave dosenivåer. Visse kortikosteroider har vist å være teratogene etter dermal påføring på forsøksdyr. Det finnes ingen adekvate og velkontrollerte studier hos gravide kvinner av teratogene effekter fra fluocinolonacetonid.

Før administrasjon av dette legemidlet bør det foretas en vurdering om nytten av behandlingen oppveier den mulige risikoen.

Amming

Ciprofloksacin utskilles i morsmelk. Da systemisk eksponering for ciprofloksacin vil være svært lav, antas dette ikke å gi noen effekter på det diende barnet.

Systemisk administrasjon av kortikosteroider fremkommer i morsmelk hos mennesker og kan hemme vekst, forstyrre endogen kortikosteroidproduksjon eller forårsake uønskede effekter.

Det er ikke kjent om topikal administrasjon av kortikosteroider kan gi tilstrekkelig systemisk absorpsjon til å gi detekterbare kvantum i morsmelk hos mennesker.

Det bør utvises forsiktighet når Cetraxal Comp gis til ammende kvinner.

Fertilitet

Det er ikke utført dyrestudier for å vurdere effekten av Cetraxal Comp på fertilitet

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Cetraxal Comp påvirker ikke evnen til å kjøre motorkjøretøy og betjene maskiner på grunn av administrasjonsformen og betingelsene for bruken.

4.8 Bivirkninger

Skjematisk oversikt over bivirkninger

Bivirkningene, som er vist i skjemaet nedenfor, ble observert i kliniske studier eller etter markedsføring. De vises etter system organklasse og er klassifisert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), svært sjeldne ($< 1/10.000$), ikke kjent (kan ikke anslås utfra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene listet etter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er ført først.

<i>System organklasse</i>	<i>Foretrukken term i henhold til MedDRA</i>
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<i>Mindre vanlige:</i> candidiasis, soppinfeksjon i øret, kontralateral otitis media
Nevrologiske sykdommer	<i>Vanlige:</i> dysgeusia <i>Mindre vanlige:</i> parestesi (prikking i ørene), svimmelhet, hodedpine, gråt
Sykdommer i øre og labyrint	<i>Vanlige:</i> øresmerter, ubehag i øret, ørekløe. <i>Mindre vanlige:</i> hypoacusis, tinnitus, otorré, tilstopping av øret, trommehinnelidelse, aurikulær hevelse
Øyesykdommer	<i>Ikke kjent:</i> tåkesyn (se også avsnitt 4.4).
Karsykdommer	<i>Mindre vanlige:</i> flushing
Gastrointestinale sykdommer	<i>Mindre vanlige:</i> oppkast
Hud- og underhudssykdommer	<i>Mindre vanlige:</i> hudavskalling og erytematøst utslett, granuleringsvev
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Mindre vanlige:</i> irritabilitet, tretthet
Undersøkelser	<i>Mindre vanlige:</i> overskytende legemiddel
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	<i>Mindre vanlige:</i> tetting av dren (tetting av tympanostomi-drenet)
Forstyrrelser i immunsystemet	<i>Ikke kjent:</i> allergisk reaksjon

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Alvorlige og enkelte tilfeller av fatale allergiske (anafylaktiske) reaksjoner, noen allerede etter den første dosen, er rapportert hos pasienter i systemisk behandling med quinoloner. Noen reaksjoner var etterfulgt av kardiovaskulært kollaps, bevisstløshet, angioødem (herunder larynx-, farynx-, og ansiktsødem), luftveisobstruksjon, dyspné, urticaria og kløe.

Det er rapportert om tilfeller av ruptur av skulder-, hånd- og akillessener eller andre sener, som krevde kirurgisk intervensjon eller resulterte i invaliditet over lengre tid hos pasienter etter systemisk behandling med fluoroquinoloner. Studier og erfaring med systemiske fluoroquinoloner etter markedsføring viser, at risikoen for å få disse rupturer kan økes hos pasienter, som får kortikosteroider, spesielt hos eldre pasienter og i sener, som utsettes for høy belastning, herunder akillessenen. Til dags dato har kliniske data og data etter markedsføring ikke vist noen klar sammenheng mellom lokalbehandling av ører med ciprofloxacin og ovennevnte muskel, skjelett- og bindevevsbivirkninger.

Pediatrisk populasjon

Cetraxal Comp har vist seg å være sikkert hos pediatriske pasienter i alderen 6 måneder eller eldre.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ikke rapportert tilfeller av overdosering.

På grunn av ubetydelige plasmanivåer, observert etter påføring i øret, er det usannsynlig at topikalt påført ciprofloxacin eller fluocinolonacetonid kan vise klinisk meningsfylte systemiske effekter. Akutt overdosering er svært lite sannsynlig, men i tilfelle av kronisk overdose eller misbruk, kan tegn på hyperkortisisme forekomme.

Den begrensede lagringskapasiteten i øregangen for topikale legemidler i øret vil praktisk talt utelukke overdosering via ototopikal vei. Oralt inntak av Cetraxal Comp resulterer imidlertid i overdose og langvarig ototopikal terapi kan gi undertrykkelse av hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen. Selv om reduksjoner i pediatrisk veksthastighet og/eller undertrykkelse av plasmakonsentrasjoner av kortisol kan bli mer uttalt etter alvorlig overdose eller langvarig behandling (f.eks. flere måneder) med Cetraxal Comp, er effekten forventet å være forbigående (dager til uker) og lett reversibel uten langsiktig følgetilstander.

Dersom preparatet ved et uhell svelges vil behandlingen inkludere magetømming indusert ved oppkast eller mageskylling, administrasjon av aktivt kull og antacida som inneholder magnesium eller kalsium.

Ytterligere behandling bør være klinisk indisert eller som anbefalt av Giftinformasjonen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Øremidler, kortikosteroider og antiinfektiver i kombinasjon, ATC-kode: S02C A05.

Fluocinolonacetonid

Fluocinolonacetonid er et syntetisk, fluor-kortikosteroid med anti-inflammatoriske, kløestillende og vasokonstriktive egenskaper. Tidlige antiinflammatoriske effekter av topikale kortikosteroider inkluderer hemming av makrofag- og leukocyttbevegelse og aktivitet på det betente området ved reversert vaskulær dilatasjon og permeabilitet. Sene inflammasjonsprosesser slik som kapillærdannelse, kollagenavleiring og arrdannelse hemmes også av kortikosteroider.

Ciprofloksacin

Virkningsmekanisme

Som et fluorokinolonantibiotikum kommer den baktericide effekten av ciprofloksacin fra hemming av både type II-topoisomerase (DNA-gyrase) og topoisomerase IV, som er nødvendig for bakteriell DNA-replikasjon, transkripsjon, reparasjon og rekombinasjon.

Resistensmekanisme

Mutasjonen av gener som koder for ciprofloksacins mål (gyr A, gyrN, parC, parE) representerer hovedmekanismen for *P. aeruginosa* sin resistens overfor ciprofloksacin. En annen resistensmekanisme som er beskrevet er overuttrykk av efflukspumpene, spesielt Mex (Multiple EffluX) genet. De enkelte mutasjonene resulterer ikke nødvendigvis i klinisk resistens, men flere mutasjoner resulterer generelt i klinisk resistens. Den høye konsentrasjonen av det administrerte antibiotikumet som brukes ved topikal administrasjon, er dog alltid godt over MIC for de relevante organismene. Dette gjør at fremkomsten av bakteriell resistens er ekstremt lite sannsynlig. Muligheten for forekomst av resistens synes mye lavere ved topikal administrasjon sammenlignet med legemidler som gis systemisk.

Brytepunkter

For de fleste topikale midler er det begrensede farmakologiske data og ingen data relater til behandlingsutfall. Av denne grunn foreslår EUCAST at epidemiologiske cut-off verdier (ECOFFs) brukes til å indikere følsomhet av topikale midler.

EUCAST klinisk brytningspunkt for ciprofloksacin (Tabell v. 5.0, gyldig fra 2015-01-01):

Mikroorganismer	Sensibel (S)	Resistent (R)
<i>Staphylococcus</i> -arter	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R \geq 1 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$S \leq 0,125 \text{ mg/l}$	$R \geq 2 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenza</i> og <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R \geq 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> -arten	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R \geq 1 \text{ mg/l}$

Prevalens for resistens kan variere avhengig av geografisk sone og vær for de valgte mikroorganismene. Lokal informasjon om resistens bør være tilgjengelig spesielt ved alvorlige infeksjoner. Denne informasjonen gir kun en veiledning om sannsynlighet for at mikroorganismen er sensitiv overfor dette antibiotikumet.

Følgende tabeller viser tilfellene med resistensmønstre som er kjent for å variere i Europa:

Akutt otitis media i pasienter med tympanostomirør (AOMT)

VANLIGVIS FØLSOMME ARTER
Aerobiske Gram-positive mikroorganismer: <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillin-følsomme) <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Aerobisk Gramnegative mikroorganismer: <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
ARTER DER ERVERVET RESISTENS KAN VÆRE ET PROBLEM
Aerobe Grampositive mikroorganismer: <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillin-følsomme)

Akutt otitis externa (AOE)

VANLIGVIS FØLSOMME ARTER
Aerobiske Gram-positive mikroorganismer: <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillin-følsomme)
Aerobisk Gram-negative mikroorganismer: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
ARTER DER ERVERVET RESISTENS KAN VÆRE ET PROBLEM
Aerobiske Gram-positive mikroorganismer: <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillin-følsomme)

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Til bruk i øret

Blodprøver ble tatt i to studier av AOMT for å bestemme plasmanivåene for ciprofloksacin og/eller fluocinolonacetonid. Farmakokinetisk analyse viste ingen eller ubetydelige plasmanivåer for de aktive innholdsstoffene, og det viser at det er usannsynlig at topikal påføring av Cetraxal Comp i øret vil resultere i farmakokinetisk eller klinisk relevante systemiske nivåer av ciprofloksacin og/eller fluocinolonacetonid.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisiteten til ciprofloksacin er nøye studert. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet. Bivirkninger på CNS og potensiale til å skade brusk så vel som sener er beskrevet hos mennesker og i prekliniske studier. Hos juvenile og prenatalt dyr eksponert for kinoloner, er det sett umoden brusk. Men disse toksiske effektene er sett etter oral eller intravenøs administrasjon ved doser som ikke kan oppnås ved administrasjon i øret. Ikke-kliniske data viser lav potensiell ototoksisitet og systemtoksisitet etter administrasjon på trommehinnen av kombinasjonen fluocinolonacetonid 0,025 % pluss ciprofloksacin 0,3 %. Bruk av dette produktet i øret må ansees som trygt og uten risiko for hørseltap i klinisk bruk. Fluocinolonacetonid var ikke gentoksisk i det vanlige testene for gentoksisitet.

Det har ikke blitt gjennomført langsiktige dyrestudier for å evaluere det kreftfremkallende potensialet til fluocinolonacetonid, Kortikosteroider har vist seg å være teratogene i forsøksdyr ved systemisk administrering av relativt lave dosenivåer. Sterkere kortikosteroider har vist å være teratogene etter dermal påføring på forsøksdyr, men det finnes ingen adekvate og velkontrollerte toksisitetsstudier for forplantning og utvikling med fluocinolonacetonid.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Metylparahydroksybenzoat (E218)
Propylparahydroksybenzoat (E216)
Povidon
Dietylglykolmonoetyleter
Glyseret-26 (forbindelse med glyserol og etylenoksid)
1 M saltsyre og/eller 1 M natriumhydroksid (til pH justering)
Vann, renset.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.
Etter anbrudd: 1 måned.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Når åpnet oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Cetraxal Comp er pakket i en 10 ml hvit polyetylen flaske med en polyetylen dryppeanordning til bruk i øret. Flasken er lukket med en polyetylenhette.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

POA Pharma Scandinavia AB
Hyllie Stationstorg 31, vån 5
215 32 Malmö
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

12-9039

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

05.09.2012

10. OPPDATERINGSDATO

30.06.2022