

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cetraxal 2 mg/ml øredråper oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 2 mg ciprofloksacin som hydroklorid.
Hver endoseampulle gir 0,25 ml oppløsning som inneholder 0,58 mg ciprofloksacinhydrokloridmonohydrat tilsvarende 0,50 mg ciprofloksacin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øredråper, oppløsning.

Klar, steril, konserveringsfri, vandig oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cetraxal 2 mg/ml øredråper, oppløsning er indisert for behandling av akutt ekstern otitt hos voksne og barn eldre enn 1 år med intakt trommehinne forårsaket av ciprofloksacinfølsomme mikroorganismer (se pkt. 4.4 og 5.1).

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksne og barn fra og med 1 år

Plasser innholdet av en enkelt ampulle i det affiserte øret to ganger daglig i 7 dager.

Pediatrisk populasjon under 1 år

Sikkerhet og effekt av Cetraxal hos barn under 1 år er ikke etablert. Ingen data er tilgjengelig. Se pkt. 4.4.

Administrasjonsmåte

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

- Oppløsningen bør varmes før bruk ved å holde ampullen i hånden i flere minutter. Dette gjøres for å unngå svimmelhet som kan forekomme ved innføring av kald oppløsning i øregangen.
- Pasienten bør ligge med det affiserte øret opp, og dråpene bør så plasseres ved å dra flere ganger i øret. Denne stillingen bør opprettholdes i ca 5 minutter for å bedre penetrasjonen av dråpene inn i øret. Gjenta, om nødvendig, i det andre øret.
- Pasienten skal rådes til å kaste endosebeholderen etter bruk, og ikke beholde den til senere bruk.
- I tilfeller der en otowick/tampong brukes for å gjøre administrasjonen lettere, bør den første dosen doubles (2 ampuller i stedet for 1).

Nedsatt lever- og nyrefunksjon:

Da legemidlets plasmakonsentrasjon antas å være upåviselig, ansees det ikke som nødvendig med dosejustering til disse pasientene.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet ciprofloksacin eller andre antimikrobielle midler i klassen kinoloner eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Ved bruk i ørene er det nødvendig med nøyaktig medisinsk overvåkning for å kunne beslutte i tide om det er nødvendig med andre terapeutiske tiltak.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av dette legemidlet er etablert hos barn fra 1 år og oppover i kontrollerte kliniske forsøk. Selv om det er begrenset data tilgjengelig hos pasienter under 1 år behandlet for akutt ekstern otitt er det ingen forskjeller i sykdomsprosessen i seg selv hos disse pasientene som skulle forhindre bruk hos barn under 1 år. Basert på veldig begrensede data må den forskrivende lege avveie de kliniske fordelene ved bruk opp mot kjente og mulige ukjente risikoer når det forskrives til barn under 1 år.

Sikkerhet og effekt av Cetraxal oppløsning er ikke undersøkt ved en defekt trommehinne. Derfor skal Cetraxal brukes med forsiktighet til pasienter med kjent eller mistanke om perforasjon eller der det er risiko for hull på trommehinnen.

Cetraxal 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, noen etter den aller 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.

Dersom det etter en ukes behandling fremdeles er tegn og symptomer anbefales ytterligere vurdering av sykdommen og behandlingen.

Moderat til alvorlig fototoksisitet er blitt observert hos noen pasienter som ble utsatt for direkte sollys under behandling med systemiske kinoloner. På grunn av administrasjonsstedet er det ikke sannsynlig av dette produktet vil gi fotoallergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført med Cetraxal.

På grunn av antatt lav plasmakonsentrasjon etter applikasjon i øret, er det ikke sannsynlig at ciprofloksacin vil vise klinisk relevante interaksjon med andre legemidler.

Det anbefales ikke å bruke andre ørepreparater samtidig.

4.6 Fertilitet , graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke tilgjengelig data for bruk av ciprofloksacin øredråper 0,2 % på gravide kvinner. Det er moderate mengder data tilgjengelig for bruk av ciprofloksacin på gravide kvinner. Ingen reproduksjonstoksisitet er studert etter bruk i ørene. Men etter systemisk eksponering indikerer ikke dyrestudier direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Da systemisk eksponering for ciprofloksacin vil være neglisjerbar etter inntak i ørene, er det ikke antatt å ha noen effekter i svangerskapet. Cetraxal kan brukes ved graviditet.

Amming:

Ciprofloksacin utskilles i morsmelk hos mennesker etter systemisk bruk. Det er ikke kjent om ciprofloksacin utskilles i morsmelk hos mennesker etter bruk i ørene. Da systemisk eksponering for ciprofloksacin er neglisjerbar, antas dette ikke å gi noen effekter på det ammende barnet. Cetraxal kan brukes ved amming.

Fertilitet

Studier på dyr med oral administrasjon av ciprofloksacin indikerer ingen effekter på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Cetraxal 2 har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

I en fase III klinisk studie ble totalt 319 pasienter behandlet med Cetraxal.

De vanligst rapporterte bivirkningene er: kløe i øret som forekom hos 0,9 % av pasientene behandlet med ciprofloksacin, og hodepine og smerte på applikasjonsstedet, begge forekommer hos ca 0,6 % av pasientene.

Alle behandlingsrelaterte bivirkninger er mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og er listet opp under.

Sykdommer i øre- og labyrint

Mindre vanlige: Kløe i øret, tinnitus

Nervologiske sykdommer:

Mindre vanlige: Svimmelhet, hodepine

Hud- og underhudsykdommer:

Mindre vanlige: Dermatitt

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Mindre vanlige: Smerter på administrasjonsstedet

Ved lokalt påførte flurokinoloner er (generalisert) utslett, toksisk epidermolysis, dermatitis exfoliative, Stevens-Johnson syndrom og urtikaria veldig sjeldent.

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

Den potensielle risiko for overdosering med denne enkeltdose formuleringen er neglisjerbar da den totale mengden ciprofloksacin per pakning er 7,5 mg.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Sanseorganer. Øremidler. Antiinfektiver.
ATC-kode: S02A A05.

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.

PK/PD sammenheng

Det er ikke beskrevet noen farmakodynamiske forhold for lokal administrasjon. Med lokale legemiddelformer er konsentrasjonen som oppnås på stedet mye høyere enn plasmakonsentrasjonen.

Resistensmekanisme

In vitro resistens overfor ciprofloksacin kan oppnås ved en trinnvis prosess ved mutasjon i målorganet ved både DNA gyrase og topoisomerase IV. Graden av kryssresistens mellom ciprofloksacin og andre fluorokinoloner er variabel. Enkel mutasjon fører kanskje ikke til klinisk resistens, men multiple mutasjoner fører generelt til klinisk resistens overfor mange eller alle virkestoffer innen klassen.

Impermeabilitet og/eller overreaksjon av effluxpumpen kan ha en variabel effekt på følsomheten til flurokinoloner, som avhenger av de fysiokjemiske egenskapene til de forskjellige virkestoffene innen klasse og affiniteten til transportsystemene til hvert enkelt virkestoff.

Alle in-vitro resistensmekanismer er vanlig observert i kliniske isolater. Resistensmekanismene som inaktiverer andre antibiotika slik som permeabilitets barrierer (vanlig i *Pseudomonas aeruginosa*) og effluks mekanismer kan påvirke følsomheten overfor ciprofloksacin.

Plasmidmediert resistens kodet av *qnr*-gener er rapportert.

Breakpoints

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.

Epidemiologiske cut-off verdier i henhold til EUCAST. ECOFF $\leq$ mg/ml

- Enterobacterier 0,125 mg/l
- *Staphylococcus spp.* 1 mg/l
- *Pseudomonas aeruginosa* 0,5 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.

Basert på nåværende data tabellen representerer mottakelighet av ciprofloksacin til de ledende patogener ved godkjent indikasjon.

ARTER DER ERVERVET RESISTEN KAN VÆRE ET PROBLEM
Aerobe Grampositive mikroorganismer <i>Staphylococcus aureus</i>
Aerobe Gramnegative mikroorganismer <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

NB: Med lokale legemiddelformer er konsentrasjonene som oppnås på stedet langt høyere enn plasmakonsentrasjonene. Noe tvil gjenstår vedrørende kinetikken av konsentrasjonen på stedet, de lokale fysiske og kjemiske forholdene som kan forandrer aktiviteten til antibiotikumet og stabiliteten til produktet på stedet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Plasmakonsentrasjonene av ciprofloksacin ble ikke målt etter administrasjon av 0,25 ml Cetraxal 0,2 % (total dose: 0,5 mg ciprofloksacin). Det antas at systemiske plasmanivåer ikke vil være detekterbare eller svært lave, og ingen signifikant systemisk passasje av ciprofloksacin er ventet under normale bruksforhold. Selv om hele mengden ciprofloksacin ble absorbert etter bilateral administrasjon i ørene (1 mg total dose) er det tvilsomt med målbar plasmakonsentrasjon av dette legemidlet tatt i betraktning 180 L distribusjonsvolum for ciprofloksacin (EUCAST informasjon) og 5 ng/ml som deteksjonsgrense.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen signifikante funn er sett i studier av karsinogenisitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet. Ciprofloksacin er vel tolerert når det appliseres både på intakt eller irritert hud i den ytre ørekanalen. Hos testdyr ble toksisitet bare observert ved doser som er langt over høyeste dose brukt i øret.

Ciprofloksacin og andre kinoloner har vist å forårsake artropati hos umodne dyr hos de fleste arter testet etter oral administrasjon. Graden av affisert brusk var avhengig av alder, art og dosering. Ved 30 mg/kg ciprofloksacin var effekten på ledd minimal.

Mens leddene til visse arter av unge dyr er sensitive overfor effekter av flurokinoloner (primært hunder) er det i studie der unge voksne hamstere ble gitt ciprofloxacine i mellomøret i en måned, ikke sett virkestoffrelaterte strukturelle eller funksjonelle endringer i hårcellene i cochlea eller skader på øreknoklene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Povidon-K-90-F (E1201)
Glyserol (E422)
Renset vann
Natriumhydroksid (E524) og melkesyre (til pH justering).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Ampullens innhold skal brukes umiddelbart etter åpning av endosebeholderen. Ubrukt innhold skal kastes.

Holdbarhet etter anbrudd av posen: 8 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Oppløsningen 0,2% er pakket i en low-density polyethylene (LDPE) ampulle. Hver enkelt ampulle gir 0,25 ml dråpevis. Ampullene er pakket i en aluminiumsfolie pose for beskyttelse. Hver pakning inneholder 15 ampuller.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

12-9143

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

08.01.2013 / 30.09.2015

10. OPPDATERINGSDATO

30.06.2022