

PRODUKTRESUMÉ

0. D.SP.NR.
28372

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Cetraxal Comp ukonserveret

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml opløsning indeholder ciprofloxacin hydrochlorid svarende til 3 mg ciprofloxacin og 0,25 mg fluocinolonacetonid.

Hvert enkeltdosis hætteglas (0,25 ml) leverer 0,75 mg ciprofloxacin og 0,0625 mg fluocinolonacetonid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Øredråber, opløsning i enkeltdosisbeholder (øredråber)
Farveløs eller let gul, klar vandig opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Cetraxal Comp ukonserveret er indiceret til voksne og børn i alderen 6 måneder og ældre for følgende infektioner:

- Akut otitis externa (øregangsbetændelse (AOE))
- Akut otitis media (mellemørebetændelse) hos patienter med tympanostomirør (AOMT)

forårsaget af ciprofloxacinfølsomme mikroorganismer (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

De officielle retningslinjer om korrekt anvendelse af antibiotika bør følges.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Voksne og ældre

Akut otitis externa og akut otitis media med tympanostomirør: Inddryp indholdet af en enkeltdosisbeholder i det berørte øres ydre øregang hver 12. time i 7 dage.

Der er ikke observeret nogen overordnede forskelle i sikkerhed og effektivitet mellem ældre og andre voksne patienter.

Nedsat nyre-/leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Pædiatrisk population

Dosering til børn i alderen 6 måneder og derover er den samme som for voksne for begge indikationer.

Administration

Til anvendelse i øret.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

Opløsningen bør luses før anvendelsen, ved at holde flasken i hånden i flere minutter. Derved undgås det ubehag, der kan opstå på grund af inddrypning af en kold opløsning i øregangen. Patienten bør ligge ned med det berørte øre opad. Til patienter med otitis externa: dråberne dryppes i øret samtidig med, at øret trækkes op og ned et par gange. For patienter med akut otitis media med tympanostomirør skal tragus pumpes 4 gange ved at skubbe indad for at lette gennemtrængning af dråberne ind i mellemøret. Denne stilling bør bibeholdes i omkring 1 minut, for at dråberne kan trænge ind i øret.

Gentag om nødvendigt for det andet øre.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer ciprofloxacin og fluocinolonacetonid eller over for ethvert medlem af quinolonklassen af antimikrobielle stoffer eller et af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Virusinfektioner i den ydre øregang, herunder varicella- og herpes simplex-infektioner og svampeinfektioner i øret.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Dette lægemiddel er kun til anvendelse i øret, ikke til anvendelse i øjet, inhalation eller injektion. Dette lægemiddel må ikke sluges eller injiceres.

Hvis øreflåd består efter fuld behandling, eller hvis der opstår 2 eller flere omgange af øreflåd inden for 6 måneder, bør man undersøges yderligere for at udelukke en underliggende sygdom såsom kolesteatom, fremmedlegeme eller en tumor. Hvis visse tegn og symptomer vedvarer efter behandlingen, anbefales yderligere evaluering for at revurdere sygdommen og behandlingen.

Cetralax Comp ukonserveret skal seponeres ved de første tegn på hududslæt eller ved ethvert tegn på overfølsomhed. Alvorlige og enkelte fatale overfølsomhedsreaktioner (anafylaktiske), nogle allerede efter den første dosis, er rapporteret hos patienter i systemisk behandling med quinoloner. Alvorlige akutte overfølsomhedsreaktioner kræver øjeblikkelig akut behandling.

Som ved andre antibakterielle præparater kan brug af dette produkt føre til overvækst af ikke-følsomme organismer, herunder bakteriestammer, gærsvamp og svamp. Hvis der opstår superinfektion, skal passende behandling igangsættes.

Nogle patienter, der har fået systemisk behandling med quinoloner, har haft moderate til alvorlige overfølsomhedsreaktioner på huden over for sol. På grund af administrationsvejen er det ikke sandsynligt, at dette produkt giver fotoallergiske reaktioner.

Kortikosteroider kan reducere modstandskraften og bidrage til udviklingen af bakterielle, virale eller fungale infektioner, samt maskere de kliniske tegn på infektioner, hvormed ineffektiv virkning af antibiotika kan overses, eller der kan ske en dæmpning af de allergiske reaktioner over for stofferne i lægemidlet.

Synsforstyrrelser

Ved brug af systemisk og topikalt kortikosteroid kan der blive indberettet synsforstyrrelser. Ved symptomer som sløret syn eller andre synsforstyrrelser bør det overvejes at henvise patienten til oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager; disse kan være grå stær, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af Cetraxal Comp ukonserveret er ikke fastslået hos børn yngre end 6 måneder. Under særlige omstændigheder kan behandlingen med Cetraxal Comp bruges i denne sub-pædiatriske population efter den ordinerende læges meget omhyggelige vurdering af fordele/risici under hensyntagen til, at selv om der ikke er nogen kendte sikkerhedsproblemer eller forskelle i sygdomsforløbet, der kan udelukke anvendelse hos disse børn, er den kliniske erfaring utilstrækkelig i disse specifikke undergrupper af den pædiatriske population.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier med Cetraxal Comp ukonserveret. På grund af de uanselige plasmaniveauer, der er observeret efter administration i øret (se pkt. 5.2), er det ikke sandsynligt, at ciprofloxacin eller fluocinolonacetonid udviser klinisk betydningsfulde systemiske interaktioner med andre lægemidler.

Systemisk administration af nogle quinoloner har givet en forstærket effekt af de orale anti-koagulanter, warfarin og dets derivater og har været relateret til forbigående stigning i serum-kreatinin hos patienter i samtidig behandling med cyclosporin.

Det er påvist, at oral administration af ciprofloxacin hæmmer cytochrom P450 CYP1A2- og CYP3A4-isozymerne og ændrer metaboliseringen af methylxanthin-stoffer (koffein, theophyllin). Efter lokalbehandling i øret med Cetraxal Comp ukonserveret var ciprofloxacin-koncentrationen i plasma lav, og det er usandsynligt, at der sker klinisk relevante ændringer i methylxanthin-stoffernes plasmakoncentration som følge af ciprofloxacins interaktion med P450-metabolismen.

Det frarådes at anvende andre ørepræparater samtidigt. Hvis det er nødvendigt at administrere mere end et lægemiddel ad denne vej, tilrådes det at administrere disse hver for sig.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Tilgængelige data for administration af ciprofloxacin til gravide kvinder indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet. Da den systemiske eksponering af ciprofloxacin vil være meget lav, forventes der ingen bivirkninger hos fostret.

Kortikosteroider er vist at være teratogene hos forsøgsdyr, efter systemisk administration med relativt lave dosisniveauer.

Nogle kortikosteroider er vist at være teratogene efter dermal administration hos forsøgsdyr. Der er ingen adækvate og velkontrollerede studier af teratogene virkninger af fluocinolonacetonid hos gravide kvinder.

Før administration af lægemidlet bør der foretages en vurdering af, om fordelene ved behandlingen overstiger de mulige risici.

Amning

Ciprofloxacin udskilles i modermælk. Da den systemiske eksponering af ciprofloxacin vil være meget lav, forventes der ingen bivirkninger hos børn der ammes.

Systemisk administrerede kortikosteroider udskilles i modermælk og kan hæmme vækst, interferere med endogen kortikosteroid-produktion eller medføre andre uønskede virkninger.

Det vides ikke om topikal administration af kortikosteroider kan resultere i tilstrækkelig systemisk absorption til at være kvantitativt påviseligt i modermælk.

Der bør udvises forsigtighed når Cetraxal Comp ukonserveret administreres til kvinder, der ammer.

Fertilitet

Ingen dyrestudier er blevet udført for at vurdere effekten af Cetraxal Comp ukonserveret på fertilitet.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Cetraxal Comp ukonserveret påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner på grund af administrationsformen og betingelserne for anvendelse.

4.8 Bivirkninger

Skematisk oversigt over bivirkninger

Bivirkningerne, der er vist i skemaet herunder, blev observeret i kliniske studier eller efter markedsføring. De vises efter systemorganklasse og er klassificeret i henhold til følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældnen ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældnen ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først.

Systemorganklasse	Foretrukken term i henhold til MedDRA
Infektioner og parasitære sygdomme	<i>Ikke almindelig</i> : candidiasis, svampeinfektion i øret, kontralateral otitis media
Nervesystemet	<i>Almindelig</i> : dysgeusia <i>Ikke almindelig</i> : paræsthesi (prikken i ørerne), svimmelhed, hovedpine, gråd
Øre og labyrint	<i>Almindelig</i> : øresmerter, ubehag i øret, ørekløe. <i>Ikke almindelig</i> : hypoacusis, tinnitus, øreflåd, tilstopning, trommehindlidelse, hævelse af øret
<u>Øjne</u>	<i>Ikke kendt</i> : sløret syn (se også pkt. 4.4)
Vaskulære sygdomme	<i>Ikke almindelig</i> : rødme
Mave-tarm-kanalen	<i>Ikke almindelig</i> : opkastninger
Hud og subkutane væv	<i>Ikke almindelig</i> : hudafskalning, erytematøst udslæt, udslæt, granulationsvæv
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<i>Ikke almindelig</i> : irritabilitet, træthed
Undersøgelser	<i>Ikke almindelig</i> : overskydende lægemiddel
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	<i>Ikke almindelig</i> : dræn-tillukning (tillukning af tympanostomi-drænet)

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Alvorlige og enkelte tilfælde af fatale allergiske (anafylaktiske) reaktioner, nogle allerede efter den første dosis, er rapporteret hos patienter i systemisk behandling med quinoloner. Nogle reaktioner var ledsaget af kardiovaskulært kollaps, bevidstløshed, angioødem (herunder larynx-, farynx-, og ansigtsødem), luftvejsobstruktion, dyspnø, urticaria og kløe.

Der er rapporteret tilfælde af ruptur af skulder-, hånd- og akillessener eller andre sener, der krævede kirurgisk intervention eller resulterede i længerevarende invaliditet hos patienter efter systemisk behandling med fluoroquinoloner. Studier og erfaring med systemiske fluoroquinoloner efter markedsføring viser, at risikoen for at få disse rupturer kan øges hos patienter, der får kortikosteroider, især hos ældre patienter og i sener, der udsættes for høj belastning, herunder akillessenen. Til dato har kliniske data og data efter markedsføringen ikke vist nogen klar forbindelse mellem lokalbehandling af ører med ciprofloxacin og ovennævnte muskuloskeletale og bindevævsbivirkninger.

Pædiatrisk population

Cetraxal Comp er påvist sikker til brug hos pædiatriske patienter på 6 måneder eller derover.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK- 2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

På grund af den ubetydelige plasmakoncentration, der opnås efter påføring i øret, er det usandsynligt, at topisk anvendt ciprofloxacin eller fluocinolonacetonid kan udvise klinisk signifikante systemiske virkninger. Det er meget usandsynligt, at akut overdosering forekommer. I tilfælde af kronisk overdosering eller fejlbrug kan der dog forekomme symptomer på hyperkortisolisme.

Øregangens begrænsede evne til at fastholde topiske otiske produkter udelukker praktisk taget overdosering ad ototopisk vej. Oral indtagelse af Cetraxal Comp ukonserveret, der resulterer i overdosis eller langvarig ototopisk terapi, kan dog generere undertrykkelse af aksens bestående af hypothalamus-hypofyse-binyre (HPA). Selvom fald i pædiatrisk væksthastighed og/eller undertrykkelse af kortisolplasmakoncentrationer kan være mere udtalt efter betydelig overdosering eller langvarig behandling (f.eks. flere måneder) med Cetraxal Comp ukonserveret, forventes effekten at være forbigående (dage til uger) og let reversibel uden senfølger.

Hvis præparatet utilsigtet sluges omfatter behandlingen ventrikeltømning med induceret opkastning eller ventrikelskylling, administration af aktivt kul samt magnesium- eller calciumholdig antacida.

Yderligere behandling er som klinisk indiceret eller som anbefalet af giftcentralen, hvor det er muligt.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: S02CA05. Otologica, kortikosteroider og antiinfektiva i kombination.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Fluocinolonacetonid

Fluocinolonacetonid er et syntetisk fluorineret kortikosteroid med antiinflammatoriske, antipruritiske og vasokonstriktive egenskaber. De initiale antiinflammatoriske virkninger af topikale kortikosteroider omfatter hæmning af makrofag- og leukocytbevægelse og aktivitet i det inflammerede område ved at reversere den vaskulære dilatation og permeabilitet. Senere hæmmes inflammatoriske processer såsom kapillærproduktion, kollagenaflejring, kelloiddannelse (arsvulst) også af kortikosteroider.

Ciprofloxacin

Virkningsmekanisme

Som et fluoroquinolon-antibiotikum udøver ciprofloxacin sin baktericide virkning ved at hæmme både type II topoisomerase (DNA-gyrase) og topoisomerase IV, som er nødvendigt for DNA-replikation, transkription, genopretning og rekombination.

Resistensmekanisme

Mutation i gener der koder for ciprofloxacin's mål (gyrA, gyrN, parC, parE), er den vigtigste mekanisme for *P. aeruginosa* resistens over for ciprofloxacin. En anden beskrevet resistensmekanisme er overekspression af effluxpumper, især Mex (Multiple Efflux)-genet. Den enkelte mutation medfører ikke nødvendigvis klinisk resistens, men flere mutationer medfører generelt klinisk resistens.

Breakpoints

Der er begrænsede farmakologiske data for de fleste topiske midler og ingen data for behandlingsresultater. Derfor foreslår EUCAST, at de epidemiologiske grænseværdier (ECOFFs) anvendes til indikation af følsomheden over for topiske midler.

EUCAST Klinisk stoppunkt for ciprofloxacin (Tablet v 7.1, gældende fra 2017/03/10.):

Mikroorganismer:	Følsomme (S)	Resistente (R)
<i>Stafylokokarter</i>	S ≤ 1 mg/l	R ≥ 1 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 mg/l	2 mg/l
<i>Haemophilus influenza</i>	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R ≥ 0,5 mg/l
<i>Pseudomonasarter</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R ≥ 0,5 mg/l

Forekomsten af erhvervet resistens kan variere geografisk og med vejret for de udvalgte mikroorganismer. Lokale oplysninger om resistens bør være tilgængelig, særligt i tilfælde af svære infektioner. Denne information giver kun en omtrentlig orientering med hensyn til sandsynligheden for om mikroorganismen er følsom over for dette antibiotikum.

Følgende tabeller viser de tilfælde hvor resistensmønstre er kendt for at variere i den Europæiske Union:

Akut mellemørebetændelse hos patienter med tympanostomirør (AOMT)

ALMINDELIGVIS FØLSOMME ARTER	
Aerobe gram-positive mikroorganismer: <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-følsom) <i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Aerobe gramnegative mikroorganismer: <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
ARTER FOR HVILKE ERHVERVET RESISTENS KAN VÆRE ET PROBLEM	
Aerobe grampositive mikroorganismer: <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistent)	

Akut øregangsbetændelse (AOE)

ALMINDELIGVIS FØLSOMME ARTER
Aerobe gram-positive mikroorganismer <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-følsom)
Aerobiske gramnegative mikroorganismer: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

ARTER FOR HVILKE ERHVERVET RESISTENS KAN VÆRE ET PROBLEM
Aerobe grampositive mikroorganismer <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistent)

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Til anvendelse i øret

Blodprøver blev udtaget i to undersøgelser af AOMT til at bestemme plasmakoncentrationen af ciprofloxacin og/eller fluocinolonacetonid. Farmakokinetisk analyse påviste intet eller et ubetydeligt plasmaniveau i de aktive indholdsstoffer, hvilket påviser at topisk påføring af Cetraxal Comp ukonserveret i øret er ikke vil resultere i farmakokinetisk eller klinisk relevante systemiske niveauer af ciprofloxacin og/eller fluocinolonacetonid.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Ciprofloxacin's toksicitet er undersøgt meget grundigt. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til reproduktionstoksicitet. Bivirkninger på centralnervesystemet og potentiale til skader på brusk og sener er beskrevet hos mennesker og i prækliniske studier. Der er observeret virkninger på umodent brusk hos unge og prænatale dyr eksponeret for quinoloner. Disse toksiske virkninger er dog observeret efter oral eller i.v. administration ved doser, der ikke kan opnås efter administration i øret.

Ikke-kliniske data viser lav potentiel ototoksicitet efter administration i trommehulen af kombinationen af fluocinolonacetonid 0,025% plus ciprofloxacin 0,3%. Ototopikal anvendelse af dette produkt anses for sikker, og der forventes ingen risiko for høretab ved klinisk anvendelse af produktet.

Fluocinolonacetonid var ikke genotoksisk i den normale serie genotoksicitetstest.

Der er ikke udført langvarige forsøg hos dyr med henblik på evaluering af fluocinolonacetonids kræftfremkaldende potentiale.

Kortikosteroider er generelt teratogene hos laboratoriedyr når indgivet systemisk ved relativt lave dosisniveauer. Stærkere kortikosteroider er påvist at være teratogene efter påføring på huden hos laboratoriedyr, men der foreligger ikke tilstrækkelige og kontrollerede toksicitetsstudier med fluocinolonacetonid vedrørende reproduktion og udvikling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Polysorbat 80

Glycerin

Povidon

Renset vand

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Holdbarhed efter første åbning af posen: 7 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C. Opbevar posen i den originale emballage for at beskytte mod lys. Efter første åbning af enkeltdosisbeholderen: brug straks og kassér enkeltdosisbeholderen efter brug.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Opløsningen er indeholdt i en lavdensitetspolyethylen (LDPE) enkeltdosisbeholder. Hver enkeltdosisbeholder leverer 0,25 ml.

Enkeltdosisbeholdere er indeholdt i en folie af aluminiumfolie til beskyttelse. Hver pakning indeholder 15 enkeltdosisbeholdere.

6.6 Regler for bortskaffelse

Eventuelt ubrugt lægemiddel eller affaldsmateriale bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

59139

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

18. september 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

12. august 2022