

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cetraxal Comp 3 mg/ml + 0,25 mg/ml øredråper, oppløsning i endosebeholder

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hver endosebeholder (0,25 ml) inneholder 0,75 mg ciprofloksacin og 0,0625 mg fluocinolonacetonid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øredråper, oppløsning (øredråper).
Fargeløs eller litt gul, klar vannfri oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cetraxal 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 innholdet fra én endosebeholder inn i den affiserte øregangen hver 12. time i 7 dager.

Det har ikke blitt observert forskjeller i sikkerhet og effekt hos eldre sammenlignet med andre voksne pasienter.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Dosejustering anses ikke som nødvendig.

Pediatrik populasjon

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

Administrasjonsmåte

Til bruk i øret.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Oppløsningen bør varmes før bruk ved å holde endosebeholderen i hånden i flere minutter. Dette gjør at ubehag som følge av drypping 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.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene ciprofloksacin, fluocinolonacetonid, andre antimikrobielle midler fra kinolonklassen 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 legemidlet 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 legemidlet kan gi fotoallergiske reaksjoner.

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

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.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Cetraxal Comp har ikke blitt fastslått hos barn under 6 måneder. I sjeldne tilfeller kan behandling med Cetraxal Comp brukes i denne pediatrike populasjonen etter en svært grundig

nytte/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. På grunn av ubetydelige plasma-nivåer som ble observert etter drypping i øret (se pkt. 5.2), er det usannsynlig at ciprofloksacin eller fluocinolonacetonid kan gi klinisk signifikant systemisk interaksjon med andre legemidler.

Systemisk administrasjon av noen kinoloner har vist en forsterket effekt av de orale antikoagulantia, warfarin og derivater, og har vært forbundet med forbigående økning av serumkreatinin hos pasienter som samtidig har blitt behandlet med ciklosporin.

Det er påvist at oral administrasjon av ciprofloksacin hemmer cytokrom P450 CYP1A2- og CYP3A4-isoenzymene og endrer metabolismen av metylxantiner (koffein, teofyllin). Etter lokalbehandling i øret med Cetraxal Comp var ciprofloksacinkonsentrasjonen i plasma lav, og det er usannsynlig at det forekommer klinisk relevante endringer i plasmakonsentrasjoner av metylxantiner som følge av ciprofloksacins interaksjoner med P450-metabolismen.

Det anbefales ikke å bruke andre øremidler samtidig. Dersom mer enn ett legemiddel skal administreres på dette stedet, anbefales det å administrere dem separat.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data tilgjengelig fra administrasjon av ciprofloksacin hos 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 hos forsøksdyr ved systemisk administrering av relativt lave dosenivåer. Visse kortikosteroider har vist å være teratogene etter dermatologisk 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 hos mennesker. Da systemisk eksponering for ciprofloksacin vil være svært lav, antas dette ikke å gi noen effekter på barnet som ammes.

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 nivåer 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 bil og bruke maskiner på grunn av administrasjonsveien og betingelsene for bruken.

4.8 Bivirkninger

Liste over bivirkninger

Bivirkningene, som er vist i tabellen nedenfor ble observert i kliniske studier eller etter markedsføring. De er inndelt etter organklassesystem og er klassifisert som følgende: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene listet etter alvorlighetsgrad i avtagende rekkefølge.

Organklassesystem	Foretrukken term i henhold til MedDRA
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<i>Mindre vanlige:</i> candidiasis, soppinfeksjon i øret, kontralateral otitis media
Nevrologiske sykdommer	<i>Vanlige:</i> dysgeusi <i>Mindre vanlige:</i> parestesi (prikking i ørene), svimmelhet, hodepine, gråt
Sykdommer i øre og labyrint	<i>Vanlige:</i> øresmerter, ubehag i øret, ørekløe <i>Mindre vanlige:</i> hypakusis, tinnitus, otorré, tilstopping av øret, trommehinnelidelse, aurikulær hevelse
Øyesykdommer	<i>Ikke kjent:</i> tåkesyn (se også avsnitt 4.4).
Karsykdommer	<i>Mindre vanlige:</i> rødme
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, fatigue
Undersøkelser	<i>Mindre vanlige:</i> overskytende legemiddel
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	<i>Mindre vanlige:</i> tetting av dren (tetting av tympanostomi-dreneret)

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 kinoloner. Noen reaksjoner var etterfulgt av kardiovaskulær kollaps, bevisstløshet, angioødem (herunder larynx-, farynx- og ansiktsødem), luftveisobstruksjon, dyspné, urtikaria 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 fluorokinoloner. Studier og erfaring med systemiske fluorokuinoloner etter markedsføring viser, at risikoen for å få slike rupturer øker 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 lokal ørebehandling med ciprofloksacin og ovennevnte muskel, skjelett- og bindevevsbivirkninger.

Pediatrik populasjon

Cetralax Comp har vist seg å være sikkert hos pediatriske pasienter i alderen 6 måneder og 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 drypping i øret, er det usannsynlig at topikalt påført ciprofloksacin eller fluocinolonacetonid kan vise klinisk signifikante systemiske effekter. Akutt overdosering er svært lite sannsynlig, men ved kronisk overdose eller misbruk kan tegn på hyperkortisisme (Cushings syndrom) 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. Reduksjon av veksthastighet hos barn og undertrykkelse av plasmakonsentrasjon av kortisol kan bli mer uttalt etter alvorlig overdose eller langvarig behandling (f.eks. flere måneder) med Cetraxal Comp. Effekten er imidlertid forventet å være forbigående (dager til uker) og lett reversibel uten langsiktige følger.

Dersom legemidlet ved et uhell svelges vil behandlingen inkludere magetømming induisert 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 antiinfektiva i kombinasjon, ATC-kode: S02C A05

Fluocinolonacetonid

Fluocinolonacetonid er et syntetisk, fluorkortikosteroid med antiinflammatoriske, kløestillende og vasokonstriktoriske egenskaper. Tidlige antiinflammatoriske effekter av topikale kortikosteroider inkluderer hemming av makrofag- og leukocytbevegelse 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 (*gyrA*, *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.

Brytepunkter

For de fleste topikale midler er det begrensede farmakologiske data og ingen data relatert 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. 7.1, gyldig fra 2017-03-10):

Mikroorganismer	Følsomme (S)	Resistente (R)
<i>Staphylococcus</i> -arter	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>Pseudomonas</i> -arten	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l

Prevalens for resistens kan variere avhengig av geografisk sone og værforhold 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 hos pasienter med tympanostomirør (AOMT)

VANLIGVIS FØLSOMME ARTER
Aerobe grampositive mikroorganismer: <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillin-følsomme) <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Aerobe 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
Aerobe grampositive mikroorganismer: <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillin-følsomme)
Aerobe gramnegative mikroorganismer: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
ARTER DER ERVERVET RESISTENS KAN VÆRE ET PROBLEM
Aerobe grampositive 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 virkestoffene, og det viser at det er usannsynlig at topikal applisering 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 sentralnervesystemet 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. Disse toksiske effektene er imidlertid sett etter oral eller intravenøs administrasjon ved doser som ikke kan oppnås ved administrasjon i øret.

Pre-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 gentoksisisk i de 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

Polysorbat 80

Glyserol

Povidon

Vann, renset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Holdbarhet etter første åpning av posen: 7 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevar endosebeholderen i posen for å beskytte mot lys.

Etter første åpning av endosebeholder: Bruk umiddelbart og kast endosebeholderen etter bruk.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Oppløsningen er tilgjengelig i endosebeholdere av polyetylen med lav tetthet (LDPE). Hver endosebeholder inneholder 0,25 ml.

Endosebeholderne oppbevares i en beskyttelsespose av aluminium. Hver pakning inneholder 15 endosebeholdere.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

POA Pharma Scandinavia AB

Hyllie Stationstorg 31, vån 5
215 32 Malmö
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-11563

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. juni 2018

10. OPPDATERINGSDATO

30.06.2022