



PRODUKTRESUMÉ

for

Cetraxal, øredråber, opløsning i enkeltdosisbeholder

0. D.SP.NR.
28453

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Cetraxal

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
1 ml opløsning indeholder 2 mg ciprofloxacin som hydrochlorid.
Hver enkeltdosis ampul giver 0,25 ml opløsning, der indeholder 0,58 mg ciprofloxacinhydrochloridmonohydrat svarende til 0,50 mg ciprofloxacin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM
Øredråber, opløsning i enkeltdosisbeholder
Klar, steril, vandig opløsning uden konserveringsmidler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Cetraxal er indiceret til behandling af akut otitis externa hos voksne og børn der er over 1 år med intakt trommehinde, forårsaget af ciprofloxacinfølsomme mikroorganismer (se pkt., 4.4 og 5.1).

Der henvises til den officielle vejledning om korrekt anvendelse af antibakterielle midler.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde
Voksne og børn i alderen ét år og ældre:
Inddryp indholdet af én enkel ampul i det berørte øre to gange dagligt i syv dage.

Pædiatriske patienter yngre end ét år
Cetraxals sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 1 år er ikke klarlagt. Der findes ingen tilgængelige data. Se pkt. 4.4.

Administration

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

- Opløsningen bør luges, ved at holde ampullen i hånden i flere minutter, for at undgå den svimmelhed, der kan opstå på grund af inddrypning af en kold opløsning i øregangen.
- Patienten bør ligge ned med det berørte øre opad. Derefter dryppes dråberne i øret samtidig med at øret trækkes op og ned et par gange. Denne stilling bør bibeholdes i omkring 5 minutter for at dråberne kan trænge ind i øret. Gentag om nødvendigt for det andet øre.
- Patienten skal vejledes i at bortskaffe enkeltdosisbeholderen efter anvendelse og ikke at opbevare den til senere brug.
- I de tilfælde, hvor der bruges en Oto-Wick/tampon for at lette administrationen, skal den første dosis fordobles (2 ampuller i stedet for 1).

Nedsat nyre-/leverfunktion

Eftersom det formodes at plasmakoncentrationen af lægemidlet ikke kan påvises, vurderes det, at dosisjustering ikke er nødvendig for disse patientgrupper.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof ciprofloxacin eller andre quinoloner i gruppen af antibiotika eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Dette lægemiddel er til anvendelse i øret, ikke til anvendelse i øjet, inhalation eller injektion.

Ved anvendelse i øret er omhyggelig medicinsk kontrol påkrævet for rettidigt at kunne beslutte, om der eventuelt er behov for andre terapeutiske foranstaltninger.

Pædiatrisk population

Dette produkts sikkerhed og virkning blev bestemt hos pædiatriske patienter i alderen 1 år og derover i kontrollerede kliniske studier.

Selv om der er meget begrænsede data til rådighed for patienter under 1 år, som er behandlet for akut otitis eksterna, er der ingen forskelle i selve sygdomsforløbet hos denne population, som ville udelukke anvendelse af lægemidlet hos patienter på under 1 år.

Baseret på meget begrænsede data, bør den ordinerende læge opveje kliniske fordele af anvendelse mod kendte og mulige ikke kendte risici, ved ordination til patienter, som er yngre end 1 år.

Cetraxals sikkerhed og virkning er ikke undersøgt i forbindelse med perforeret trommehinde. Derfor bør Cetraxal anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt eller formodet perforation eller som har risiko for perforation af trommehinden.

Cetraxal 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.

Det tilrådes at revurdere sygdommen og behandlingen yderligere, hvis der efter én uges behandling fortsat forekommer nogle tegn og symptomer.

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier med Cetraxal.

På grund af den forventede lave plasmakoncentration efter administration i øret, er det ikke sandsynligt, at ciprofloxacin udviser systemisk interaktion med andre lægemidler.

Det frarådes at anvende andre ørepræparater samtidigt.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der findes ingen data for anvendelse af ciprofloxacin øredråber til gravide kvinder. Der findes et moderat antal data for anvendelse af oral ciprofloxacin til gravide kvinder. Der er ikke udført reproduktionstoksicitetsstudier efter administration i øret. Efter systemisk eksponering tyder dyrestudier dog ikke på direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til reproduktionstoksiciteten (se pkt. 5.3). Fordi systemisk eksponering for ciprofloxacin er ubetydelig efter administration i øret, forventes derfor ingen bivirkninger under graviditeten. Cetraxal kan anvendes under graviditet.

Amning

Ciprofloxacin udskilles i human mælk efter systemisk anvendelse. Det vides ikke om ciprofloxacin udskilles i human mælk efter administration i øret. Der forventes ingen påvirkninger af nyfødte, ammet af mødre i behandling med ciprofloxacin, da den systemiske eksponering er ubetydelig. Cetraxal kan anvendes under amningen.

Fertilitet

Dyrestudier med oral administration af ciprofloxacin indikerer ingen virkning på fertilitet.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Cetraxal påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

4.8 Bivirkninger

I et klinisk fase III-studie blev i alt 319 patienter behandlet med Cetraxal.

De mest almindelige rapporterede bivirkninger er: kløe i øret, som forekommer hos 0,9% af patienter i behandling med ciprofloxacin, og hovedpine og smerter ved applikationsstedet, der begge forekommer hos cirka 0,6% af patienterne.

Alle behandlings-relaterede bivirkninger er ikke almindelige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og anført nedenfor:

Øre og labyrint:

Ikke almindelig: kløe i øret, tinnitus

Nervesystemet:

Ikke almindelig: svimmelhed, hovedpine

Hud og subkutane væv:

Ikke almindelig: dermatitis

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Ikke almindelig: smerter ved administrationsstedet

Ved lokalt applikerede fluoroquinoloner opstår (generaliseret) hududslæt, toksisk epidermal nekrolyse, eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom og urticaria meget sjældent.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Den potentielle risiko for overdosering med dette enkeltdosispræparat er ubetydelig, fordi den totale ciprofloxacinmængde er 7,5 mg pr. pakning.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: S 02 AA 15. Sanseorganer. Otologica. Antiinfektiva.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Som et fluorquinolon-antibiotikum udøver ciprofloxacin sin baktericide virkning ved at hæmme både type-II topo-isomerase (DNA-gyrase) og topo-isomerase IV, som er nødvendig for bakteriel DNA-replikation, transskription, genopretning og rekombination.

FK/FD-forhold

Der er ikke beskevet noget farmakodynamisk forhold for topikal administration. Ved lokale lægemiddelformer, er den opnåede *in-situ* koncentration meget højere end plasmakoncentrationer.

Resistensmekanisme

In vitro-resistens over for ciprofloxacin kan erhverves gennem en trinvis proces af mutationer på virkningsstedet af både DNA-gyrase og topoisomerase IV. Graden af krydsresistens mellem ciprofloxacin og andre fluoroquinoloner, der hidrører herfra, er variabel. Enkelte mutationer resulterer dog nødvendigvis ikke i klinisk resistens, men multiple mutationer resulterer generelt i klinisk resistens over for mange eller alle aktive substanser inden for klassen.

Impermeabilitet og/eller resistens-drug efflux pumpmekanismer kan have en varierende virkning på følsomheden overfor fluoroquinoloner, som afhænger af de fysisk-kemiske egenskaber hos de forskellige stoffer indenfor gruppen samt af det enkelte stofs affinitet til transportsystemet. Alle in vitro-mekanismer for resistens ses almindeligvis i kliniske isolater. Resistensmekanismer, som inaktiverer andre antibiotika, som f.eks. permeationsbarrierer (almindelig hos *Pseudomonas aeruginosa*) og effluksmekanismer, kan påvirke følsomheden over for ciprofloxacin.

Der er set plasmidmedieret resistens kodet via qnr-gener.

Breakpoints

For de fleste topikale stoffer findes begrænsede farmkologiske data og ingen data, der relaterer behandling til resultat. Af denne grund foreslår EUCAST, at epidemiologiske cut-off-værdier (ECOFFs) anvendes for at indikere følsomhed overfor topikale stoffer.

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

- <i>Enterobacteriaceae</i>	0,125 mg/l
- <i>Staphylococcus spp.</i>	1 mg/l
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,5 mg/l

Forekomsten af resistens kan variere geografisk og vejrsmæssigt for udvalgte mikroorganismer. Lokal information om resistens bør være tilgængelig, især ved alvorlige infektioner. Denne information giver kun en omtrentlig orientering med hensyn til sandsynligheden for om mikroorganismen er følsom over for dette antibiotikum. Baseret på de nuværende data repræsenterer nedenstående tabel modtagelighed af ciprofloxacin til de førende patogener i den godkendte indikation.

ARTER FOR HVILKE ERHVERVET RESISTENS KAN VÆRE ET PROBLEM
<u>Aerobe gram-positive mikroorganismer</u> <i>Staphylococcus aureus</i>
<u>Aerobe gram-negative mikroorganismer</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Bemærk: Ved lokale lægemiddelformer, er den opnåede *in-situ* koncentration meget højere end plasmakoncentrationer. Kinetikken af koncentrationer *in-situ*, de lokale fysiske

og kemiske forhold, som kan ændre aktiviteten af antibiotikumet og stabiliteten af produktet *in-situ* er stadig uvis.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Plasmakoncentrationerne af ciprofloxacin blev ikke målt efter administration af 0,25 ml Cetraxal (total dosis: 0,5 mg ciprofloxacin). Det forventes, at de systemiske plasmaniveauer ikke kan påvises eller er meget lave, selvom der ikke forventes en signifikant systemisk passage af ciprofloxacin under normale anvendelsesbetingelser. Selvom hele mængden af ciprofloxacin blev absorberet efter en bilateral administration i øret (1 mg total dosis), er det tvivlsomt, om dette vil resultere i en påviselig plasmakoncentration af dette lægemiddel hos et menneske, ved antagelse af 180 l, som ciprofloxacins distributionsvolumen (EUCAST information), og 5 ng/ml som påvisningsgrænse.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der foreligger ingen signifikante resultater fra studier vedrørende karcinogenicitet eller reproduktions- og udviklingstoksicitet. Ciprofloxacin tolereres godt, når det applikeres på både intakt og skadet hud i den ydre øregang.

I dyrstudier er der kun observeret toksicitet ved doser, som sammenlignet er langt højere end den højeste dosis, der appliceres i øret.

Ciprofloxacin og andre quinoloner har efter oral administration vist at forårsage artropati hos umodne dyr af de fleste arter, der blev testet. Graden af bruskinvolvering viste sig at være afhængig af alder, art og dosering. Med 30 mg/kg ciprofloxacin var virkningen på led minimal

Mens leddene hos nogle arter af unge dyr er følsomme over for de degenererende virkninger af fluoroquinoloner (primært hunden), viste unge voksne marsvin, som blev behandlet med ciprofloxacin i mellemøret i én måned ingen lægemiddelrelaterede struktur- eller funktionsændringer i de cochleare hårceller og ingen sår i øreknoglerne.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Povidon-K-90-F (E1201)

Glycerol (E422)

Renset vand

Natriumhydroxid (E524)

Mælkesyre (til pH-justering)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Indholdet i ampullen bør anvendes umiddelbart efter åbning af enkelt dosis-ampullen. Ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes.

Opbevaring efter første åbning af posen: 8 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 30 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

0,2 % opløsningen er i en ampul lavet af low-density polyethylen (LDPE). Hver enkeltdosis-ampul giver 0,25 ml, som gives dråbevis. Ampullerne er i et beskyttende folieovertræk af aluminium. Hver pakning indeholder 15 ampuller.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

51068

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

20. december 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

23. augusti 2022