

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cetraxal Comp 3 mg/ml + 0,25 mg/ml örondroppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 3 mg ciprofloxacin (som hydroklorid) och 0,25 mg fluocinolon (som acetonid).

Hjälpämnen med känd effekt:

0,6 mg metylparahydroxibensoat (E218) per ml.

0,3 mg propylparahydroxibensoat (E216) per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Örondroppar, lösning.

Färglös eller något gul, klar vattenlösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cetraxal Comp är indicerat till vuxna och barn från 6 månader och äldre för följande infektioner:

- Akut extern otit (AOE)
- Akut mediaotit hos patienter med tympanostomirör (AOMT)

orsakat av ciprofloxacinmottagliga mikroorganismer (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Hänsyn skall tas till officiella riktlinjer för användning av antibiotika.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna och äldre

Akut extern otit och akut mediaotit med tympanostomirör: Applicera 6–8 droppar i den yttre hörselgången var 12:e timme i 7 dagar.

Inga övergripande skillnader i säkerhet och effekt har observerats mellan äldre och andra vuxna patienter.

Pediatrisk population

Dosering hos barn från 6 månader och äldre är densamma som för vuxna för båda indikationer.

Nedsatt njur-/leverfunktion

Ingen dosjustering behövs.

Administreringsätt

Användning i örat.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Lösningen ska värmas före användning genom att hålla flaskan i handen under flera minuter. Detta förhindrar den obehagskänsla som applicering av kall lösning i hörselgången kan medföra. Patienten ska ligga med det öra som ska behandlas riktat uppåt, varefter dropparna appliceras samtidigt som man drar upprepade gånger i ytterörat. För patienter med akut mediaotit med tympanostomirör, bör tragus pumpas 4 gånger genom att trycka inåt för att underlätta att dropparna ska penetrera in i mellanörat. Patienten bör ligga kvar i denna ställning under ca 1 minut för att läkemedlet ska nå djupt in i hörselgången.

Upprepa vid behov i det andra örat.

För att minimera kontaminering av droppspetsen, bör man undvika att flaskans droppspets vidrör ytterörat, den yttre hörselgången och området runtomkring, eller andra ytor. Tillslut flaskan omsorgsfullt då den inte används. Spara flaskan tills behandlingen är avslutad.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna ciprofloxacin eller fluocinolonacetonid eller antibiotika ur kinolongruppen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Virusinfektioner i den yttre hörselgången, inklusive infektioner orsakade av vattkoppor och herpes simplex samt svampinfektioner i örat.

4.4 Varningar och försiktighet

Detta läkemedel är endast avsett för användning i örat och får inte användas i ögat, som inhalation eller injektion. Läkemedlet får inte sväljas eller injiceras.

Om flytningar kvarstår efter en hel behandlingsperiod eller om två eller flera episoder av flytningar inträffar inom sex månader, rekommenderas ytterligare utvärdering för att utesluta en annan bakomliggande orsak såsom kolesteatom, främmande kropp eller en tumör. Om tecken och symtom kvarstår efter behandling rekommenderas ytterligare undersökningar för att göra en ny bedömning av sjukdomen och behandlingen.

Användning av Cetraxal Comp måste avbrytas vid första tecken på hudutslag eller vid andra tecken på överkänslighet. Allvarliga och ibland fatala överkänslighetsreaktioner (anafylaktiska reaktioner) har rapporterats hos patienter som fått systemiska kinoloner, ibland redan efter den första dosen. Allvarliga akuta överkänslighetsreaktioner kan kräva omedelbar akutvård.

Liksom för andra antibiotika kan användning av denna produkt resultera i överväxt av icke-känsliga organismer, inklusive bakteriestammar, jäst och svamp. Om en superinfektion inträffar ska lämplig behandling påbörjas.

Vissa patienter som använt systemiska kinoloner har uppvisat medelsvår till svår solkänslighet i huden. På grund av administreringsstället är det osannolikt att användningen av denna produkt skulle leda till fotoallergiska reaktioner.

Kortikosteroider kan minska motståndet mot bakterier, virus eller svampinfektioner samt och underlätta infestationen av dessa. De kan också maskera kliniska tecknen på en infektion, förhindra igenkännande av antibiotika ineffektivitet, eller kan undertrycka överkänslighetsreaktioner av ämnen i produkten.

Cetraxal Comp kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd), eftersom det innehåller metylparahydroxibensoat och propylparahydroxibensoat (se avsnitt 4.8).

Synrubbning

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av Cetraxal Comp har inte fastställts hos barn under 6 månader. Under exceptionella omständigheter, kan Cetraxal Comp behandling användas i denna undergrupp av barnpopulationen efter en mycket noggrann nytta/riskutvärdering av den förskrivande läkaren, med hänsyn till att även om det inte finns några kända säkerhetsproblem eller skillnader i sjukdomsprocessen för att utesluta användning på dessa barn, är klinisk erfarenhet otillräcklig i dessa specifika undergrupper av barnpopulationen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts för Cetraxal Comp. Eftersom nivåerna som observerats i plasma är försumbara efter applicering i örat (se avsnitt 5.2), är betydelsefulla interaktioner mellan ciprofloxacin eller fluocinolonacetamid och andra läkemedel osannolika.

Systemisk administrering av vissa kinoloner har visat sig öka effekten av det orala antikoagulantia, warfarin, och dess derivat, och har lett till övergående förhöjningar av serum-kreatinin hos patienter som får ciklosporin samtidigt.

Oral administrering av ciprofloxacin har visat sig hämma cytokrom P450 CYP1A2 och CYP3A4-isoenzymer, och förändra metabolismen av metylxanthine föreningar (koffein, teofyllin). Efter topikal administrering av Cetraxal Comp är ciprofloxacin plasmakoncentrationerna låga, och det är osannolikt att en interaktion som involverar P450 metabolism med samtidig medicinering skulle resultera i kliniskt relevanta förändringar av plasmanivåer av metylxantinföreningar.

Samtidig användning av andra läkemedel som appliceras i örat rekommenderas ej. Om fler än ett läkemedel behöver administreras via denna administreringsväg rekommenderas det att läkemedlen administreras separat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från gravida kvinnor tyder inte på någon missbildnings- eller foster-/neonatal toxicitet av ciprofloxacin. Eftersom systemexponering för ciprofloxacin är mycket liten förväntas inga effekter på fostret.

Kortikosteroider har uppvisat teratogena effekter hos laboratoriedjur vid systemisk administrering av relativt små doser. Vissa kortikosteroider har uppvisat teratogena effekter vid dermal applicering hos laboratoriedjur. Adekvata och välkontrollerade studier gällande teratogena effekter hos gravida kvinnor vid användning av fluocinolonacetamid har ej utförts.

Före administrering av läkemedlet bör man överväga huruvida behandlingens nytta överstiger eventuella risker.

Amning

Ciprofloxacin utsöndras i bröstmjöl. Eftersom systemexponeringen för ciprofloxacin är mycket låg förväntas inga effekter på ammade barn.

Systemiskt tillförda kortikosteroider utsöndras i bröstmjöl och kan hämma tillväxt, störa den endogena kortikosteroidproduktionen eller orsaka andra oönskade effekter.

Det är inte känt om lokal tillförsel av kortikosteroider kan ge upphov till tillräcklig systemabsorption för att leda till mätbara kvantiteter i bröstmjöl.

Försiktighet bör iaktas vid administrering av Cetraxal Comp till ammande kvinnor.

Fertilitet

Inga studier på djur har utförts för Cetraxal Comp för att utvärdera effekten på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På grund av sin administreringsväg och sitt administreringssätt påverkar Cetraxal Comp inte körförmågan eller förmågan att använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Följande biverkningar som anges i tabellen nedan observerades i kliniska prövningar eller från erfarenheter efter godkännande för försäljning. De presenteras efter organsystemklass och klassificeras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Av MedDRA rekommenderad terminologi
Infektioner och infestationer	<i>Mindre vanliga:</i> candida-infektion, svampinfektion i öronen, kontralateral mediaotit
Infektioner och infestationer	<i>Mindre vanliga:</i> candida-infektion, svampinfektion i öronen, kontralateral otitis media
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Vanliga:</i> dysgeusi <i>Mindre vanliga:</i> parestesi (stickningar i öronen), yrsel, huvudvärk, gråt
Öron och balansorgan	<i>Vanliga:</i> ont i öronen, öronbesvär, öronklåda <i>Mindre vanliga:</i> hypoacusis, tinnitus, flytningar, tryck, trumhinnesjukdom, svullnad i öronen
Ögon:	<i>Ingen känd frekvens:</i> dimsyn (se även avsnitt 4.4)
Blodkärl	<i>Mindre vanliga:</i> rodnad
Magtarmkanalen	<i>Mindre vanliga:</i> kräkningar
Hud och subkutan vävnad	<i>Mindre vanliga:</i> hudfjällning, rodnad, utslag, granulationsvävnad
Allmänna symtom och symtom vid Administreringsstället	<i>Mindre vanliga:</i> irritation, trötthet
Undersökningar	<i>Mindre vanliga:</i> läkemedelsrester
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	<i>Mindre vanliga:</i> blockering av anordning (tilltäppning av tympanostomi)
Immunsystemet	<i>Ingen känd frekvens:</i> allergiska reaktioner

Beskrivning av utvalda biverkningar

Allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner (anafylaktiska), en del efter den första dosen, har rapporterats hos patienter som fått systemisk kinolonbehandling. Vissa reaktioner åtföljdes av

kardiovaskulär kollaps, medvetandeförlust, angioödem (inklusive larynx, farynx-eller ansiktsödem), luftvägsobstruktion, dyspné, urtikaria och klåda.

Bristningar i axel-, hand-, häl-, eller andra senor som krävde kirurgisk reparation eller resulterade i långvarig funktionsnedsättning har rapporterats hos patienter som fått systemisk fluorokinoloner. Studier och uppföljning efter godkännandet av systemisk fluorokinoloner tyder på att risken för dessa bristningar kan öka hos patienter som får kortikosteroider, speciellt geriatriska patienter och senor under hög belastning, inklusive hälsenan. Hittills har kliniska data och erfarenheter efter godkännande för försäljning inte visat ett klart samband mellan administrering i örat av ciprofloxacin och dessa muskuloskeletala och bindvävs biverkningar.

Pediatrik population

Cetraxal Comp har visat sig vara säker för pediatrika patienter 6 månader eller äldre.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

På grund av försumbara plasmanivåer, som observerats efter applicering i örat, är det osannolikt att topiskt applicerat ciprofloxacin eller fluocinolonacetonid kan uppvisa kliniskt meningsfulla systemiska effekter. Akut överdosering är mycket osannolik, men vid kronisk överdosering eller missbruk kan tecken på hyperkortisolism förekomma.

Hörselgångens begränsade kapacitet att bibehålla topiska öronprodukter utesluter praktiskt taget överdosering via administrering i örat. Dock kan oralt intag av Cetraxal Comp, som leder till överdos eller långvarig ototopisk behandling, dämpa hypotalamus-hypofys-binjureaxeln (HPA). Även om minskningar av pediatrik tillväxthastighet och/eller suppression av kortisolplasmakoncentrationer kan vara mer uttalade efter avsevärd överdos eller långvarig behandling (t.ex. flera månader) med Cetraxal Comp, förväntas effekten vara övergående (dagar till veckor) och kan lätt reverseras utan några långsiktiga följdtilstånd.

Vid oavsiktligt intag av läkemedlet bör magsäcken tömmas genom framkallning av kräkning eller magsköljning och patienten ges medicinalkol samt antacida innehållande magnesium eller kalcium.

Fortsatt behandling ska ske enligt kliniskt behov eller enligt Giftinformationscentralens instruktioner.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: glukortikoider i kombination med antiinfektiva medel, ATC-kod S02CA05.

Fluocinolonacetonid

Fluocinolonacetonid är en syntetisk fluorinerad kortikosteroid med antiinflammatoriska, klådstillande och vasokonstriktiva egenskaper. Tidiga antiinflammatoriska effekter för lokala kortikosteroider

innefattar inhibering av makrofagernas och leukocyternas rörelser samt aktivitet i det inflammerade området genom att hindra vaskulär utvidgning och permeabilitet. Kortikosteroider hämmar även inflammationsprocessens senare skeden såsom kapillärbildning, ackumulering av kollagen och bildning av ärr (keloider).

Ciprofloxacin

Verkningsmekanism

Som ett fluorokinolonantibiotikum ger ciprofloxacin baktericid effekt genom hämning av både typ II topoisomeras (DNA-gyras) och topoisomeras IV, vilka krävs för replikering, transkription, reparation och rekombination av bakteriellt DNA.

Resistensmekanism

Den huvudsakliga mekanismen för ciprofloxacinresistens hos *P. aeruginosa* är mutation i generna som kodar för ciprofloxacins mål (gyr A, gyrN, parC, parE). En annan resistensmekanism som beskrivits är överexpression av effluxpumpar, särskilt genen Mex (Multiple EffluX). Enskilda mutationer behöver inte resultera i klinisk resistens, men multipla mutationer resulterar normalt i klinisk resistens. Vid lokal administrering är koncentrationen av antibiotikum emellertid hög och överstiger klart organismens MIC-värde. Utveckling av antibiotikaresistens är således ytterst osannolik. Risken för resistensutveckling verkar vara avsevärt lägre för lokala administreringssätt jämfört med läkemedel som administreras systemiskt.

Brytpunkter

För de flesta lokala läkemedel finns det endast begränsade farmakologiska data och inga data gällande resultatet av behandlingen. Därför rekommenderar EUCAST att epidemiologiska brytpunkter (ECOFF) används som ett mått på bakteriernas känslighet för lokala läkemedel.

EUCAST klinisk brytpunkt för ciprofloxacin (Tabell v. 5.0, giltig från och med 2015-01-01):

Mikroorganism	Sensibel (S)	Resistent (R)
<i>Staphylococcus</i> -arter	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R \geq 1 \text{ mg/l}$
<i>Pneumokocker</i>	$S \leq 0,125 \text{ mg/l}$	$R \geq 2 \text{ mg/l}$
<i>Hemophilus influenza</i> och <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R \geq 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> -arter	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R \geq 1 \text{ mg/l}$

Förekomsten av resistens kan variera geografiskt och enligt väder för utvalda bakterier. Lokal resistensinformation behövs, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Denna information ger endast en uppskattning av sannolikheten för att bakterien är känslig för detta antibiotikum.

Följande tabeller visar de fall där man känner till att resistensmönstret varierar inom Europeiska unionen:

Akut otitis media med tympanostomirör (AOMT)

VANLIGEN KÄNSLIGA ARTER
Aeroba grampositiva mikroorganismer: <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillin-känslig) <i>Pneumokocker</i>
Aeroba gramnegativa bakterier <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
ARTER FÖR VILKA FÖRÖR VÄRDE RESISTENS KAN VARA ETT

PROBLEM
Aeroba grampositiva bakterier <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillin-känslig)

Akut otitis externa (AOE)

VANLIGEN KÄNSLIGA ARTER
Aeroba grampositiva mikroorganismer: <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillin-känslig)
Aeroba gramnegativa mikroorganismer: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
ARTER FÖR VILKA FÖRVÄRVAD RESISTENS KAN VARA ETT PROBLEM
Aeroba grampositiva mikroorganismer: <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillin-resistent)

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Användning i örat

Blodprover togs i två studier av AOMT, för att bestämma plasmanivåer av ciprofloxacin och/eller fluocinolonacetonid. Farmakokinetisk analys visade ingen eller försumbar plasmanivå av de aktiva ingredienserna, vilket påvisar att det är osannolikt att topisk applicering av Cetraxal Comp i örat leder till farmakokinetiskt eller klinisk relevanta systemiska nivåer av ciprofloxacin och/eller fluocinolonacetonid.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxiciteten för ciprofloxacin har studerats i stor utsträckning. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter. Skadliga effekter på centrala nervsystemet och potential att skada brosk och senor har beskrivits i studier på människa samt i prekliniska studier. Effekter på omogen broskvävnad har observerats hos unga och prenatala djur som exponerats för kinoloner. Dessa toxiska effekter har emellertid enbart observerats efter oral eller intravenös administrering vid doser som inte kan uppnås vid administrering i örat.

Icke-kliniska data visar på låg potentiell ototoxicitet och systemisk toxicitet efter intratympanisk administrering av kombinationen fluocinolonacetonid 0,025 % plus ciprofloxacin 0,3 %. Den ototopiska användningen av denna produkt bör anses vara säker och ingen risk för hörselnedsättning bör förväntas vid klinisk användning.

Fluocinolonacetonid var inte genotoxisk i det vanliga batteriet av genotoxicitetstester.

Långsiktiga djurstudier har inte utförts för att utvärdera den cancerframkallande potentialen hos fluocinolonacetonid.

Kortikosteroider är vanligtvis teratogena i laboratoriedjur när de administreras systemiskt vid relativt låga dosnivåer. De mer potenta kortikosteroiderna har påvisats vara teratogena efter hudapplicering på laboratoriedjur men det finns inga adekvata och välkontrollerade reproduktions- och utvecklingstoxicitetsstudier med fluocinolonacetonid.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Metylparahydroxibensoat (E218)
Propylparahydroxibensoat (E216)
Povidon
Dietylenglykolmonoetyler
Glycerth-26
1N saltsyra och/eller 1N natriumhydroxid (för justering av pH)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år
Efter första öppnande: 1 månad.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.
Öppnad förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml Cetraxal Comp är förpackad i vita polyetenflaskor med droppspets av polyeten för applicering av örondroppar. Flaskorna är förslutna med polyetenlock.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

POA Pharma Scandinavia AB
Box 24026
Ebbe Lieberathsgatan 21
400 22 Göteborg
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

47982

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2012-11-16/2016-09-27

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-11-06