

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cetraxal 2 mg/ml korvatipat, liuos, kerta-annospakkauksessa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää 2 mg siprofloksasiinia hydrokloridina.

Yhdestä kerta-annospipetistä saadaan 0,25 ml liuosta, joka sisältää 0,58 mg siprofloksasiinihydrokloridimonohydraattia vastaten 0,50 mg siprofloksasiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Korvatipat, liuos, kerta-annospakkauksessa.

Kirkas, steriili, säilöntäaineeton vesiliuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cetraxal 2 mg/ml korvatipat, liuos on tarkoitettu akuutin ulkokorvatulehduksen (otitis externa) hoitoon aikuisille ja yli 1-vuotiaille potilaille, joiden tärykalvo on ehjä, kun aiheuttajana on siprofloksasiinille herkkä mikrobi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viranomaisohjeet tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset ja vähintään 1-vuotiaat lapset

Yhden kerta-annospipetin sisältö tiputetaan hoidettavaan korvaan kahdesti vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan.

Alle 1-vuotiaat lapset

Cetraxal-korvatippojen turvallisuutta ja tehoa alle 1-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Ks. kohta 4.4.

Antotapa

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

- Liuos tulee lämmittää ennen käyttöä pitämällä kerta-annospipettiä kädessä useamman minuutin ajan. Näin vältetään huimaukselta, jota kylmän nesteen tiputtaminen korvakäytävään voi aiheuttaa.
- Potilaan tulee asettua makuuasentoon hoidettava korva ylöspäin, minkä jälkeen tipat tiputetaan vetäen samalla korvalehdestä useita kertoja. Potilaan tulee maata tässä asennossa noin 5 minuutin ajan, jotta tipat valuisivat syvälle korvaan. Toista tarvittaessa toiselle korvalle.
- Potilasta on ohjeistettava hävittämään kerta-annospipetti käytön jälkeen. Sitä ei saa säästää myöhempää käyttöä varten.
- Jos annostelun apuna käytetään otowickia/tamponia, ensimmäinen annos on kaksinkertaistettava (2 kerta-annospipettiä yhden sijaan).

Munuaisten/maksan vajaatoiminta

Koska on odotettavissa, että lääkeaineen pitoisuus plasmassa jää alle määritysrajan, annoksen muuttaminen ei ole tarpeen kyseisille potilasryhmille.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kinoloniryhmän antibiooteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu käytettäväksi korvaan, eikä sitä saa käyttää silmään, inhalaationa tai injektiona.

Hoidon huolellinen seuranta on tarpeen käytettäessä valmistetta korvaan, jotta voidaan hyvissä ajoin havaita muun mahdollisen hoidon tarve.

Pediatriset potilaat

Tämän valmisteen turvallisuus ja teho on osoitettu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa yli 1-vuotiaille potilaille. Vaikka saatavilla on vain vähän tietoa alle 1-vuotiaiden lasten akuutin ulkokorvatulehduksen hoidosta, ei itse taudin kulussa ole sellaisia eroja, jotka estäisivät valmisteen käytön alle 1-vuotiaille lapsille. Lääkärin pitää arvioida hyvin vähäiseen tietoon perustuen hoidon kliiniset hyödyt ja tunnetut ja mahdolliset riskit ennen valmisteen määräämistä alle 1-vuotiaille lapsille.

Cetraxal-korvatippojen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilailla, joiden tärykalvo on puhjennut. Varovaisuutta on näin ollen noudatettava, jos Cetraxal-korvatippoja käytetään potilaille, joilla on todettu tai epäilty puhkeama, tai jos on olemassa riski, että potilaan tärykalvo puhkeaa.

Cetraxal-korvatippojen käyttö on heti lopetettava, jos potilaalla esiintyy ihottumaa tai muita yliherkkysoireita. Systeemisiä kinoloneja saavilla potilailla on raportoitu vakavia ja joskus kuolemaan johtavia yliherkkyysreaktioita (anafylaktisia reaktioita), joskus jo ensimmäisen annoksen jälkeen. Vakavat äkilliset yliherkkyysreaktiot saattavat edellyttää välitöntä ensiapua.

Kuten muidenkin mikrobilääkkeiden tapauksessa, tämän lääkevalmisteen käyttö voi johtaa ei-herkkien organismien, mukaan lukien bakteerikantojen, hiivojen ja sienten, liikakasvuun. Superinfektion ilmetessä tulee aloittaa asianmukainen hoito.

Jos merkkejä ja oireita esiintyy vielä viikon hoidon jälkeen, lisätutkimukset ovat suositeltavia taudin ja hoidon arvioimiseksi uudelleen.

Joillakin systeemisiä kinoloneja käyttäneillä potilailla on esiintynyt keskivaiketta tai vaikeaa ihon aurinkoherkkyyttä. Antopaikan vuoksi on epätodennäköistä, että tämän lääkevalmisteen käyttöön liittyy fotoallergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Cetraxal-korvatipoille ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

Koska lääkeaineen pitoisuuden plasmassa odotetaan jäävän pieneksi korvaan tapahtuvan annostelun jälkeen, on epätodennäköistä, että siprofloksasiinilla esiintyisi systeemisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa.

Muiden korvaan annosteltavien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole saatavilla tietoja 0,2 % siprofloksasiinia sisältävän korvatippaliuoksen käytöstä raskaana oleville naisille. Saatavilla on kohtalaisen laajasti tietoja oraalisen siprofloksasiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Lisääntymistoksisuutta ei ole tutkittu paikalliseen korvaan tapahtuvan annostelun jälkeen. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia systeemisen annostelun jälkeen (ks. kohta 5.3).

Raskauden aikaisia vaikutuksia ei ole odotettavissa, sillä siprofloksasiinin systeeminen altistus on merkityksetöntä, kun valmistetta annostellaan paikallisesti korviin. Cetraxal-korvatippoja voidaan käyttää raskauden aikana.

Imetys

Siprofloksasiini erittyy ihmisen rintamaitoon systeemisen käytön jälkeen. Ei tiedetä, erittykö siprofloksasiini ihmisen rintamaitoon käytettäessä lääkevalmistetta paikallisesti korviin. Ei ole odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin, sillä siprofloksasiinin systeeminen altistus rintaruokkivalle naiselle on merkityksetön. Cetraxal-korvatippoja voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Eläinkokeiden perusteella oralisesti annetulla siprofloksasiinilla ei ole vaikutusta hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Cetraxal-korvatipoilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Faasin III kliinisessä tutkimuksessa yhteensä 319 potilasta sai hoitona Cetraxal-korvatippoja.

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat korvien kutina, jota esiintyi 0,9 % :lla siprofloksasiinilla hoidetuista potilaista, sekä päänsärky ja antokohdan kipu, joita kumpaakin esiintyi noin 0,6 % :lla potilaista.

Kaikki hoitoon liittyvät haittavaikutukset ovat melko harvinaisia ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ja ne on lueteltu alla.

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinainen: korvien kutina, korvien soiminen

Hermosto

Melko harvinainen: huimaus, päänsärky

Iho ja ihonalainen kudokset

Melko harvinainen: dermatiitti

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen: antokohdan kipu

Hyvin harvinaisissa tapauksissa paikallisten fluorokinolonien käytön yhteydessä voi esiintyä (yleistynyttä) ihottumaa, toksista epidermolyysiä, eksfoliativista dermatiittia, Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja urtikariaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen riski on hyvin pieni tämän kerta-annospipetin käytön yhteydessä, sillä siprofloksasiinin kokonaismäärä pakkausta kohden on 7,5 mg.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: korvatautien lääkkeet, mikrobilääkkeet, ATC-koodi: S02AA15

Vaikutusmekanismi

Fluorokinoloneihin kuuluvana mikrobilääkkeenä siprofloksasiinin bakterisidinen vaikutus perustuu sekä tyypin II topoisomeraasin (DNA-gyraasin) ja tyypin IV topoisomeraasin estoon, joita tarvitaan bakteerien DNA:n replikaatioon, transkriptioon, korjaukseen ja rekombinaatioon.

PK/PD-suhde

Farmakodynaamista suhdetta koskevia tietoja ei ole saatavilla paikalliselle antotavalle. Paikallisesti käytettäville lääkemuodoille pitoisuudet *in situ* ovat huomattavasti korkeammat kuin pitoisuudet plasmassa.

Resistenssimekanismi

In vitro siprofloksasiiniresistenssi voi syntyä vaiheittaisella prosessilla, jonka saavat aikaan DNA-gyraasin ja tyypin IV topoisomeraasin kohdemutaatiot. Siprofloksasiinin ja muiden fluorokinolonien välille syntyvän ristikkäisresistenssin aste vaihtelee. Yksittäiset mutaatiot eivät välttämättä aiheuta kliinistä resistenssiä, mutta useat mutaatiot johtavat yleensä kliiniseen resistenssiin usealle tai kaikille ryhmän aktiivisille aineille.

Läpäisemättömyyteen ja/tai effluksipumppumekanismeihin perustuvilla resistenssimekanismeilla voi olla vaihteleva vaikutus fluorokinoloniherkkyyteen, riippuen ryhmän vaikuttavien aineiden fysikaaliskemiallisista ominaisuuksista ja kuljetusjärjestelmien affiniteetista kutakin aktiivista ainetta kohtaan. Kaikkia *in vitro* -resistenssimekanismeja tavataan yleisesti kliinisillä isolaateilla. Muita antibiootteja inaktivoivilla resistenssimekanismeilla, kuten läpäisyesteillä (yleinen *Pseudomonas aeruginosa* -bakteereilla) ja effluksimekanismeilla voi olla vaikutusta siprofloksasiiniherkkyyteen.

Qnr-geenin koodaamaa plasmidivälitteistä resistenssiä on raportoitu.

Raja-arvot

Suurimmalle osalle paikallisesti käytettävistä valmisteista on saatavilla vain rajoitetusti farmakologisia tietoja. Tietoja hoidollisista vaikutuksista ei ole. Tämän vuoksi EUCAST suosittelee, että epidemiologisia raja-arvoja (ECOFF) käytettäisiin herkkyuden osoittamiseen paikallisille valmisteille.

Epidemiologiset raja-arvot EUCASTin mukaisesti. ECOFF \leq mg/ml

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

Resistenssin esiintyvyys tietyille mikro-organismeille voi vaihdella maantieteellisesti ja sääolosuhteista riippuen. Paikallista tietoa resistenssitilanteesta pitäisi olla saatavilla, erityisesti vakavien infektioiden osalta. Alla oleva tieto mikro-organismien herkkydestä on vain suuntaa antavaa.

Seuraavassa taulukossa esitetään nykytiedon mukaiset siprofloksasiinille herkät patogeenit, jotka ovat vallitsevia hyväksytyissä käyttöaiheissa.

<i>LAJIT, JOIDEN HANKITTU RESISTENSSI SAATTAA AIHEUTTAA ONGELMIA</i>
<i>Aerobiset grampositiiviset mikrobit</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Huom: paikallisesti käytettäville lääkevalmisteille pitoisuudet *in situ* ovat huomattavasti korkeammat kuin pitoisuudet plasmassa. Pitoisuuksien kinetiikka *in situ*, paikalliset fysikaaliset ja kemialliset olosuhteet, jotka voivat muuttaa antibiootin vaikutusta sekä lääkevalmisteen stabiilius *in situ* ovat vielä osittain selvittämättä.

5.2 Farmakokinetiikka

Siprofloksasiinin pitoisuuksia plasmassa ei ole mitattu 0,25 ml:n suuruisen Cetraxal 2 mg/ml -annoksen jälkeen (kokonaisannos: 0,5 mg siprofloksasiinia). Odotettavissa on, että lääkeaineen pitoisuus plasmassa jää alle detektorajan tai erittäin pieneksi, vaikkakaan siprofloksasiinin ei normaalissa käytössä odoteta imeytyvän systeemisen verenkiertoon merkittävässä määrin. Ottaen huomioon, että siprofloksasiinin jakautumistilavuus ihmisellä on 180 l (lähde: EUCAST) ja havaitsemisraja 5 ng/ml, on epätodennäköistä että käyttö johtaisi havaittaviin pitoisuuksiin plasmassa, vaikka molempiin korviin annettu annos imeytyisi täydellisesti (kokonaisannos 1 mg).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuutta, reproduktiotoksisuutta tai kehitystoksisuutta koskevissa tutkimuksissa ei havaittu merkittäviä löydöksiä. Siprofloksasiini on hyvin siedetty, kun sitä käytetään paikallisesti korvakäytävään korvakäytävän ihon ollessa ehjä tai hiertynyt.

Toksisuutta on koe-eläimissä todettu vain silloin, kun annos on ollut huomattavasti suurempi kuin suurin korviin käytettävä annos.

Siprofloksasiinin ja muiden kinolonien oraalisen käytön on osoitettu aiheuttavan artropatiaa useimpien tutkittujen eläinlajien epäkypsillä yksilöillä. Rustoihin kohdistuvan vaikutuksen suuruusluokka riippuu iästä, lajista tai annostuksesta. Niveeliin kohdistuva vaikutus oli minimaalinen, kun siprofloksasiinia annettiin 30 mg/kg.

Vaikka tiettyjen eläinlajien nuorten yksilöiden nivelet ovat herkkiä fluorokinolonien degeneratiivisille vaikutuksille (pääasiassa koirat), nuorilla aikuisilla marsuilla, jotka saivat siprofloksasiinia kuukauden ajan välikorvaan, ei havaittu lääkeaineeseen liittyviä kokleaaristen hiussolujen rakenteellisia tai toiminnallisia muutoksia eikä kuuloluiden vaurioita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Povidoni-K-90-F (E1201)
Glyseroli (E422)
Puhdistettu vesi

Natriumhydroksidi (E524) ja maitohappo (pH:n säätöön).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Kerta-annospipetin sisältö on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen. Mahdollinen käyttämättä jäänyt sisältö on hävitettävä.

Kestoaika pussin ensimmäisen avaamisen jälkeen: 8 vuorokautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

0,2 % liuos on pakattu muotoiltuun matalatiheyksisestä polyeteenistä (LDPE) valmistettuun kerta-annospipettiin. Yhdestä kerta-annospipetistä saadaan 0,25 ml liuosta tipoitain. Kerta-annospipetit on pakattu alumiinifoliosta valmistettuun suojaussiin. Yksi pakkaus sisältää 15 kerta-annospipettiä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

30865

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.02.2019