

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cetralax Comp 3 mg/ml + 0,25 mg/ml korvatipat, liuos kerta-annospakkaus

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää siprofloksasiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 3 mg siprofloksasiinia ja 0,25 mg fluosinoloniaasetonidia.

Yhdestä kerta-annospakkauksesta saadaan (0,25 ml) liuosta, joka sisältää 0,75 mg siprofloksasiinia ja 0,0625 mg fluosinoloniaasetonidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Korvatipat, liuos, kerta-annospakkaus. (korvatipat)
Väritön tai hieman kellertävä, kirkas vesiliuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cetralax Comp on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 6 kuukauden ikäisille lapsille seuraavien infektioiden hoitoon:

- akuutti ulkokorvantulehdus (otitis externa)
- akuutti välikorvantulehdus (otitis media) potilailla, joilla on korvaputket

aiheuttajana on siprofloksasiinille herkkä mikrobi (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viranomaisohjeet tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

Akuutti ulkokorvantulehdus sekä akuutti välikorvantulehdus ja korvaputket: Tiputa yhden annoksen säiliön sisältö hoidettavan korvan ulkoiseen korvakäytävään 12 tunnin välein 7 vuorokauden ajan.

Yleisessä turvallisuudessa ja tehossa ei ole havaittu eroja iäkkäillä ja muilla aikuispotilailla.

Munuaisten/maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

Annostus vähintään 6 kuukauden ikäisille lapsille on sama kuin aikuisille molemmissa indikaatioissa.

Antotapa

Korvaan.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Liuos tulee lämmittää ennen käyttöä pitämällä pulloa kädessä useamman minuutin ajan. Näin vältetään epämiellyttäviltä tuntemuksilta, joita kylmän nesteen tiputtaminen korvakäytävään voi aiheuttaa. Potilaan tulee asettua makuuasentoon hoidettava korva ylöspäin, minkä jälkeen tipat tiputetaan vetäen samalla korvalehdestä useita kertoja. Potilailla, joilla on välikorvantulehdus ja korvaputket, korvankantta on pumpattava 4 kertaa sisäänpäin painamalla, jotta tippojen siirtyminen välikorvaan helpottuu. Tämä asento on säilytettävä noin 1 minuutin ajan, jotta tipat valuisivat helpommin korvaan.

Toista tarvittaessa toiselle korvalle.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille siprofloksasiinille tai fluosinoloniaasetonidille, kinoloniryhmän mikrobilääkkeille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Ulomman korvakäytävän virusinfektio, mukaan lukien vesirokko- ja herpes simplex -infektio sekä korvan sieni-infektio.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu käytettäväksi vain korvaan, eikä sitä saa käyttää silmään, inhalaationa tai injektiona. Lääkevalmistetta ei saa niellä eikä injisoida.

Jos korva vuotaa vielä hoitokuurin jälkeen tai jos korvavuotoa ilmenee vähintään kaksi kertaa kuuden kuukauden aikana, lisätutkimukset ovat tarpeen taustalla olevan syyn, esimerkiksi kolesteatooman, vierasesineen tai kasvaimen, sulkemiseksi pois.

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

Cetralax Comp -valmisteen käyttö on heti lopetettava, jos potilaalla esiintyy ihottumaa tai muita yliherkkyysoireita. 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, tämänkin lääkevalmisteen käyttö voi johtaa ei-herkkien organismien, mukaan lukien bakteerikantojen, hiivojen ja sienten, liikakasvuun. Superinfektion ilmetessä tulee aloittaa asianmukainen hoito.

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

Kortikosteroidit voivat heikentää vastustuskykyä bakteeri-, virus- tai sieni-infektioille ja lisätä infektioiden esiintymistä. Lisäksi ne voivat peittää infektion kliiniset merkit ja estää siten antibiootin tehottomuuden havaitsemista tai tukahduttaa valmisteen sisältämien aineiden aiheuttamia yliherkkyysreaktioita.

Näköhäiriö

Systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy näön hämärtyminen kaltaisia oireita tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi

korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

Pediatriset potilaat

Cetraxal Comp -korvatippojen turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisille lapsille ei ole vahvistettu. Cetraxal Comp -hoitoa voidaan poikkeuksellisissa olosuhteissa käyttää tätä nuoremmille lapsille, kun lääkkeen määräävä lääkäri ensin tekee erittäin huolellisen hyöty-riski-arvioinnin ottaen huomioon sen, ettei taudin etenemisessä ole tunnettuja turvallisuutta koskevia huolenaiheita tai eroja, jotka estäisivät hoidon näille lapsille, ja että kliininen kokemus näissä erityisissä pediatrisissa alaryhmissä on riittämätön.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty Cetraxal Comp -valmisteelle. Koska lääkeaineen pitoisuuden plasmassa odotetaan jäävän pieneksi korvaan tapahtuvan annostelun jälkeen (ks. kohta 5.2), on kuitenkin epätodennäköistä, että siprofloksasiinilla tai fluosinoloniasetonidilla esiintyisi kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa.

Joidenkin kinolonien systeemisen annon on osoitettu tehostavan suun kautta annettavan varfariinin ja sen johdannaisien vaikutuksia, ja siihen on yhdistetty seerumin kreatiniinin ohimenevä nousu samanaikaista sikloporiinihoitoa saavilla potilailla.

Suun kautta annetun siprofloksasiinin on osoitettu estävän sytokromi P450:n CYP1A2- ja CYP3A4-isoentsyymejä ja muuttavan metyyliksantiiniyhdisteiden (kofeiinin, teofylliinin) metaboliaa. Cetraxal Comp -valmisteen paikallisen korvaan tapahtuvan annostelun jälkeen siprofloksasiinin pitoisuudet ovat pieniä, ja on epätodennäköistä, että muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö aiheuttaisi P450:n metaboliaan kohdistuvia yhteisvaikutuksia, jotka muuttaisivat kliinisesti merkityksellisesti metyyliksantiiniyhdisteiden pitoisuuksia plasmassa.

Muiden korvaan annosteltavien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos useampia lääkevalmisteita on tarpeen annostella tätä antoreittiä käyttäen, on suositeltavaa annostella lääkevalmisteet erikseen.

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Tiedot siprofloksasiinin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Ei ole odotettavissa vaikutuksia sikiöön, sillä siprofloksasiinin systeeminen altistus on hyvin pieni.

Kortikosteroideilla on havaittu teratogeenisia vaikutuksia laboratorioeläimillä, kun niitä on annosteltu systeemisesti kohtalaisen pieninä annoksina. Joillakin kortikosteroideilla on havaittu teratogeenisia vaikutuksia, kun niitä on annosteltu dermaalisesti laboratorioeläimille. Riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia fluosinoloniasetonidin teratogeenisista vaikutuksista raskaana olevilla naisilla ei ole suoritettu.

Ennen hoidon aloittamista on punnittava, ylittävätkö hoidon hyödyt sen mahdolliset riskit.

Imetys

Siprofloksasiini erittyy rintamaitoon. Ei ole odotettavissa vaikutuksia imetettävään lapseen, sillä siprofloksasiinin systeeminen altistus on hyvin pieni.

Systeemisesti annosteltavat kortikosteroidit erittyvät ihmisen rintamaitoon ja voivat jarruttaa kasvua, häiritä endogeenista kortikosteroidituotantoa tai aiheuttaa muita haitallisia vaikutuksia.

Ei tiedetä, voiko kortikosteroidien paikallinen käyttö aiheuttaa siinä määrin systeemistä imeytymistä, että ihmisen rintamaidossa esiintyisi mitattavissa olevia lääkeainepitoisuuksia.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Cetraxal Comp -korvatippoja imettäville naisille.

Hedelmällisyys

Eläinkokeita Cetraxal Comp -valmisteen vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Antoreittinsä, käyttötapansa ja turvallisuusprofiilinsa vuoksi Cetraxal Comp -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa on lueteltu haittavaikutuksia, joita on todettu kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Haittavaikutukset on ilmoitettu elinjärjestelmäluokittain, ja niiden esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmäluokka	MedDRA-termi
Infektiot ja infestaatiot	<i>Melko harvinainen:</i> kandidiaasi, korvan sienitulehdus, kontralateraalinen välikorvantulehdus
Hermosto	<i>Yleinen:</i> makuhäiriöt <i>Melko harvinainen:</i> tuntoharhat (korvien pistely), huimaus, päänsärky, itku
Kuulo ja tasapainoelin	<i>Yleinen:</i> korvakipu, epämielinen tunne korvassa, korvan kutina <i>Melko harvinainen:</i> huonokuuloisuus, korvien soiminen, korvavuoto, korvan tukkoisuus, tärykalvon häiriö, korvan turvotus
Silmät:	<i>Tuntematon:</i> Näön hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4).
Verisuonisto	<i>Melko harvinainen:</i> punohtuminen
Ruuansulatuselimistö	<i>Melko harvinainen:</i> oksentelu
Iho ja ihonalainen kudosis	<i>Melko harvinainen:</i> ihon hilseily, punoittava ihottuma, ihottuma, granulaatiokudosis
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Melko harvinainen:</i> ärtyneisyys, väsymys
Tutkimukset	<i>Melko harvinainen:</i> lääkeainejäämät
Vammat ja myrkytykset	<i>Melko harvinainen:</i> tärykalvoputken tukkeutuminen

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Systeemistä kinolonihoidoa saaneilla potilailla on ilmoitettu vakavia ja toisinaan kuolemaan johtavia yliherkkyysoireita (anafylaktisia reaktioita), joista osa ilmeni ensimmäisen annoksen jälkeen. Joihinkin liittyi kardiovaskulaarinen kollapsi, tajunnanmenetykset, angioedeema (kurkunpään, nielun tai kasvojen turvotus mukaan lukien), hengitysteiden tukkeutuminen, hengenahdistus, nokkosihottuma ja kutina.

Systeemistä fluorokinolonihoidoa saaneilla potilailla on ilmoitettu olkapään tai käden jänteiden, akillesjänteen tai muun jänteen repeytymiä, jotka vaativat leikkaushoitoa tai aiheuttivat pitkäaikaista haittaa. Systeemisillä fluorokinoloneilla tehdyt tutkimukset ja niistä markkinoille tulon jälkeen saadut tiedot viittaavat siihen, että repeytymien vaara voi olla suurentunut kortikosteroideja käyttävillä potilailla, etenkin geriatrisilla potilailla. Vaara voi olla suurentunut myös sellaisten jänteiden osalta, joihin kohdistuu suuri rasitus, kuten akillesjänne. Toistaiseksi kliiniset ja markkinoille tulon jälkeiset

tiedot eivät ole osoittaneet selkeää yhteyttä korvaan annostellun siprofloksasiinin ja edellä mainittujen tuki- ja liikuntaelimiin ja sidekudokseen kohdistuvien haittavaikutusten välillä.

Pediatriset potilaat

Cetraxal Comp -korvatippojen on osoitettu olevan turvallisia käyttää vähintään 6 kuukauden ikäisille pediatrisille potilaille.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Koska pitoisuuden plasmassa oletetaan jäävän pieneksi korvaan tapahtuvan annostelun jälkeen, on epätodennäköistä, että paikallisesti annettu siprofloksasiini tai fluosinoloniasetonidi voisi osoittaa kliinisesti merkittäviä systeemisiä vaikutuksia. Akuutin yliannostuksen esiintyminen on erittäin epätodennäköistä, mutta kroonisen yliannostuksen tai väärinkäytön yhteydessä saattaa esiintyä hyperkortisolismien merkkejä.

Korvakäytävä pystyy varastoimaan vain rajoitetun määrän paikallisesti korvaan annettavia valmisteita, mikä käytännössä estää yliannostuksen korvaan. Kuitenkin Cetraxal Comp -korvatippojen yliannostus suun kautta tai pitkäaikainen korvaan annettu hoito voi saada aikaan hypotalamus-aivolisäkelisämunaaisakselin (HPA) suppression. Vaikka pediatristen potilaiden kasvunopeuden hidastumista ja/tai plasman kortisolipitoisuuden heikkenemistä voi näkyä huomattavan yliannostuksen tai pitkittyneen (esim. useiden kuukausien) Cetraxal Comp -hoidon jälkeen, vaikutuksen odotetaan olevan ohimenevä (päivistä viikkoihin), helposti palautuva ja ilman pitkäaikaisia jälkiseuramuksia.

Jos lääkevalmistetta on nieltävä vahingossa, maha tyhjenetään oksennuttamalla tai mahahuuhtelun avulla ja potilaalle annetaan lääkehiiltä sekä magnesiumia tai kalsiumia sisältäviä antasidemia.

Jatkohoito määräytyy kliinisen tarpeen tai Myrkytystietokeskuksen antaman ohjeistuksen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: kortikosteroidien ja mikrobilääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: S02CA05

Fluosinoloniasetonidi

Fluosinoloniasetonidi on synteettinen fluorokortikoidi, jolla on anti-inflammatorisia, kutinaa lievittäviä ja vasokonstriktiivisia vaikutuksia. Paikallisten kortikosteroidien varhaiset anti-inflammatoriset vaikutukset perustuvat niiden makrofagien ja leukosyyttien liikkeitä estävään vaikutukseen sekä vaskulaarisen laajentumisen ja läpäisevyyden vähenemiseen, mikä vähentää tulehtuneen alueen aktiivisuutta. Kortikosteroidit estävät myös tulehdusprosessin myöhäisempää

vaiheita, kuten kapillaarien muodostumista, kollageenin kertymistä ja keloidien (arpien) muodostumista.

Siprofloksasiini

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.

Resistenssimekanismi:

Mutaatiot siprofloksasiinin kohteita koodaavissa geeneissä (gyr A, gyrN, parC, parE) on pääasiallinen siprofloksasiiniresistenssin mekanismi *P. aeruginosa* -bakteerilla. Toinen raportoitu resistenssimekanismi on effluksipumpun yliekspressio, erityisesti Mex (Multiple EffluX)-geenin suhteen. Yksittäiset mutaatiot eivät välttämättä aiheuta kliinistä resistenssiä, mutta useat mutaatiot johtavat yleensä kliiniseen resistenssiin.

Raja-arvot

Useimmille paikallisesti käytettäville lääkeaineille on saatavilla vain rajoitetusti farmakologisia tietoja eikä lainkaan tietoja hoidon tuloksista. Tästä syystä EUCAST suosittelee, että epidemiologisia raja-arvoja (ECOFF) käytettäisiin osoituksena bakteerien herkkyydestä paikallisesti käytettäville lääkeaineille.

Siprofloksasiinin EUCAST Clinical Breakpoint -taulukko (versio 7.1, voimassa 10.03.2017 alkaen):

Mikrobit	Herkkä (S)	Resistentti (R)
<i>Staphylococcus</i> -lajit	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R \geq 1 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 mg/l	2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	$S \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
ja <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R \geq 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> -lajit	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R \geq 0,5 \text{ mg/l}$

Resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja sään mukaan kyseisille mikrobeille. Paikallisia resistenssitietoja tarvitaan, erityisesti hoidettaessa vakavia infektioita. Esitetyt tiedot antavat vain arvion siitä todennäköisyydestä, jolla mikrobi on herkkä antibiootille.

Seuraavissa taulukoissa on esitetty ne tapaukset, joissa resistenssin tiedetään vaihtelevan Euroopan unionin alueella:

Akuutti välikorvantulehdus ja korvaputket

YLEISESTI HERKÄT LAJIT
Aerobiset grampositiiviset mikrobit: <i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliiniherkkä) <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit: <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
LAJIT, JOIDEN HANKITTU RESISTENSSI SAATTA AIBEUTTAA ONGELMIA
Aerobiset grampositiiviset mikrobit:

Staphylococcus aureus (metisilliiniresistentti)

Akuutti ulkokorvantulehdus

YLEISESTI HERKÄT LAJIT
Aerobiset grampositiiviset mikrobit: <i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliiniherkkä)
Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
LAJIT, JOIDEN HANKITTU RESISTENSSI SAATTAA AIHEUTTAA ONGELMIA
Aerobiset grampositiiviset mikrobit: <i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliiniresistentti)

5.2 Farmakokineetiikka

Käyttö korvaan

Kahdessa AOMT:n tutkimuksessa otettiin verinäytteitä plasman siprofloksasiini- ja /tai fluosinoliasetonidipitoisuuden määrittämiseksi. Farmakokineettinen analyysi osoitti, että plasmassa ei joko ollut lainkaan vaikuttavia aineita tai niiden pitoisuus oli häviävän pieni, mikä on osoitus siitä, että Cetraxal Comp -korvatippojen paikallinen annostelu korvaan ei todennäköisesti johda farmakokineettisesti tai kliinisesti merkityksellisiin siprofloksasiinin ja/tai fluosinoliasetonidin systeemisiin pitoisuuksiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Siprofloksasiinin toksisuutta on tutkittu laajasti. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia. Keskushermostoon kohdistuvia haitallisia vaikutuksia sekä mahdollisia rustoja ja niveliä vaurioittavia vaikutuksia on kuvattu ihmisillä tehdyissä ja prekliinisissä tutkimuksissa. Kinoloneille altistuneilla nuorilla ja prenataalivaiheessa olevilla eläimillä on havaittu epäkypsään rustoon kohdistuvia vaikutuksia. Nämä toksiset vaikutukset on kuitenkin havaittu oraalisen tai laskimonsisäisen annon jälkeen annoksilla, joita ei saavuteta annosteltaessa lääkeainetta korvaan.

Koe-eläimillä välikorvaan annetun 0,025 % fluosinoliasetaatin ja 0,3 % siprofloksasiinin yhdistelmän otoksisuus ja systeeminen toksisuus osoittautui vähäiseksi. Tuotteen paikallista käyttöä korvassa voidaan pitää turvallisena eikä sen kliiniseen käyttöön odoteta liittyvän kuulon alenemisen riskiä.

Fluokinoliasetonidi ei ollut genotoksinen tavanomaisessa genotoksisuustestien sarjassa. Pitkäaikaisia eläinkokeita ei ole suoritettu fluokinoliasetonidin karsinogeenisen potentiaalin arvioimiseksi.

Kortikosteroidit ovat yleisesti teratogeenisiä koe-eläimillä, kun niitä annetaan systeemisesti suhteellisen matalilla annostustasoilla. Voimakkaampien kortikosteroidien on osoitettu olevan teratogeenisiä, kun niitä on levitetty koe-eläinten iholle, mutta fluokinoliasetonidista ei ole suoritettu riittäviä ja hyvin kontrolloituja lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polysorbaatti 80
Glyseroli

Povidoni
Puhdistettu vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Foliopussi: Avaamisen jälkeen: 7 päivää.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 C. Säilytä pussi alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle Kerta-annospakkauksen avaamisen jälkeen: käytä välittömästi ja hävitä kerta-annospakkaus käytön jälkeen.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Liuos on pakattu pienitiheysiseen polyeteeni (LDPE) kerta-annospakkaukseen. Yksi kerta-annospakkaus sisältää 0,25 ml.

Kerta-annospakkaukset on pakattu alumiinifoliopussiin. Yksi pakkaus sisältää 15 kerta-annospakkausta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

34960

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.06.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.08.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cetralax Comp 3 mg/ml + 0,25 mg/ml örondroppar, lösning i endosbehållare

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller ciprofloxacinhydroklorid motsvarande 3 mg ciprofloxacin och 0,25 mg fluocinolonacetamid.

En endosbehållare ger 0,25 ml lösning som innehåller 0,75 mg ciprofloxacin och 0,0625 mg fluocinolonacetamid

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Örondroppar, lösning i endosbehållare (örondroppar)
Färglös eller något gul, klar vattenlösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cetralax 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 administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre

Akut extern otit och akut mediaotit med tympanostomirör: Applicera innehållet i en endosbehållare i hörselgången som ska behandlas var 12:e timme under 7 dagar.

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

Nedsatt njur-/leverfunktion

Ingen dosjustering behövs.

Pediatrisk population

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

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 och för patienter med extern otit ska 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.

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.

Synrubbing

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar 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.

Pediatrisk 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 fluocinolonacetonid 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-isozymer, 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 fluocinolonacetonid har ej utförts.

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

Amning

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

Systemiskt tillförda kortikosteroider utsöndras i bröstmjolk 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 bröstmjolk.

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 administrerings sätt 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
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, trumhinnesyjukdom, 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)

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.

Pediatrisk 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:

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 tagit 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: medel vid öronsjukdomar: 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..

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. 7.1, giltig från och med 2017-03-10):

Mikroorganism	Sensibel (S)	Resistent (R)
<i>Staphylococcus</i> -arter	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pneumokocker</i>	2 mg/l	2 mg/l
<i>Hemophilus influenza</i>	$S \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> -arter	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$

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 FÖRVÄRVAD 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:
Staphylococcus aureus (meticillin-resistent)

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Användning i örat

Blodprover togs i två studier av AOMT, för att bestämma plasmanivåer av ciprofloxacin och/eller fluocinolonacetamid. 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 kliniskt relevanta systemiska nivåer av ciprofloxacin och/eller fluocinolonacetamid.

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 fluocinolonacetamid 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.

Fluocinolonacetamid var inte genotoxisk i det vanliga batteriet av genotoxicitetstester.

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

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 fluocinolonacetamid.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 80
Glycerol
Povidon
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Hållbarhet efter första öppnande av påsen: 7 dagar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Innehållet i endosbehållaren ska användas omedelbart efter öppnande. Eventuellt oanvänt innehåll ska kasseras.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Produkten är förpackad i en endosbehållare av polyeten med låg densitet (LDPE). En endosbehållare ger 0,25 ml lösning. Endosbehållarna är förpackade i en skyddande ytterpåse av aluminiumfolie. En förpackning innehåller 15 endosbehållare.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34960

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.06.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03.08.2022