

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cetralax 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

Cetralax 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

Cetralax-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 nesteiden 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 syväälle 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. Lääkäriin pitää arvioida hyvin vähäiseen tietoon perustuen hoidon kliiniset hyödyt ja tunnetut ja mahdolliset riskit ennen valmisteen määräämistä alle 1-vuotiaille lapsille.

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

Cetrexal-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 keskivaikeaa tai vaikeaa ihon aurinkoherkkyyttä. Antopaikan vuoksi on epätodennäköistä, että tämän lääkevalmisteen käyttöön liittyisi fotoallergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Cetrexal-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 oraalisesti 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 lääkemuo-doille 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 effluksipumppumeکانismeihin perustuvilla resistenssimekanismilla voi olla vaihteleva vaikutus fluorokinoloniherkkyyteen, riippuen ryhmän vaikuttavien aineiden fysikaaliskemiallisista ominaisuuksista ja kuljetusjärjestelmien affiniteetista kutakin aktiivista ainetta kohtaan. Kaikkia *in vitro* -resistenssimekanismia tavataan yleisesti kliinisillä iso-laateilla. Muita antibiootteja inaktivoivilla resistenssimekanismilla, kuten läpäisyesteillä (yleinen *Pseudomonas aeruginosa* -bakteereilla) ja effluksimeکانismeilla voi olla vaikutusta siprofloksasiiniherkkyyteen.

Qnr-geenien 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 herkkyden 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 lääkemuodoille 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 Farmakokineetiikka

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 pakkaus koko (pakkauskoot)

0,2 % liuos on pakattu muotoiltuun matalatiheyksisestä polyeteenistä (LDPE) valmistettuun kerta-annospipettiin. Yhdestä kerta-annospipetistä saadaan 0,25 ml liuosta tipoittain. 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
Hyllie Stationstorg 31, vån 5
215 32 Malmö
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

30865

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.06.2013 / 30.09.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.09.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cetraxal 2 mg/ml örondroppar, lösning i endosbehållare.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 2 mg ciprofloxacin som hydroklorid.

En endosbehållare ger 0,25 ml lösning som innehåller 0,58 mg ciprofloxacinhydrokloridmonohydrat motsvarande 0,50 mg ciprofloxacin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Örondroppar, lösning i endosbehållare.

Klar, steril vattenlösning utan konserveringsmedel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cetraxal 2 mg/ml örondroppar, lösning är avsett för behandling av akut extern otit orsakad av ciprofloxacin känsliga bakterier hos vuxna och barn över 1 år med intakt trumhinna (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för användning av antibiotika.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna och barn 1 år och äldre

Innehållet i en endosbehållare appliceras i örat som ska behandlas 2 gånger dagligen under 7 dagar.

Barn under 1 år

Säkerhet och effekt för Cetraxal för barn under 1 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Se avsnitt 4.4.

Administreringsätt:

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas före hantering och administrering av läkemedlet

- Lösningen ska värmas genom att hålla endosbehållaren i handen under flera minuter för att förhindra svindel 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. Patienten bör ligga kvar i denna ställning under cirka 5 minuter för att läkemedlet ska nå djupt in i hörselgången. Upprepa vid behov i det andra örat.
- Patienten bör informeras om att kassera endosbehållaren efter användning och att inte spara den för senare användning.
- Ifall en tamponad används för att underlätta administrering bör den första dosen fördubblas (2 endosbehållare i stället för en).

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Eftersom koncentrationen av läkemedlet i plasma inte förväntas vara detekterbar krävs ingen dosjustering för dessa patientgrupper.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, antibiotika ur kinolongruppen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Vid användning i örat är noggrann medicinsk uppföljning nödvändig för att i tid kunna avgöra behovet av andra terapeutiska åtgärder.

Pediatrik population

Läkemedlets säkerhet och effekt hos pediatrika patienter 1 år och äldre har fastställts i kontrollerade kliniska prövningar. Även om endast mycket begränsade uppgifter föreligger om patienter yngre än 1 år som behandlats för akut extern otit, finns det inga skillnader i själva sjukdomsförloppet som skulle utesluta användning av läkemedlet hos patienter yngre än 1 år. Förskrivande läkare bör utifrån dessa mycket begränsade uppgifter väga de kliniska fördelarna med användning mot kända och möjliga okända risker vid förskrivning till patienter under 1 års ålder.

Säkerhet och effekt av Cetraxal har inte studerats hos patienter med perforerad trumhinna. Försiktighet bör således iaktas vid användning av Cetraxal till patienter med känd eller misstänkt perforation, eller då det föreligger risk för perforation av trumhinnan.

Användning av Cetraxal 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.

Om tecken och symtom kvarstår efter en veckas behandling rekommenderas ytterligare undersökningar för att göra en ny bedömning av sjukdomen och behandlingen.

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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts för Cetraxal.

Eftersom koncentrationerna i plasma förväntas vara låga efter applicering i örat är systemiska interaktioner mellan ciprofloxacin och andra läkemedel osannolika.

Samtidig användning av andra läkemedel som appliceras i örat rekommenderas ej.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med örondroppar innehållande 0,2 % ciprofloxacin saknas.

Det finns måttlig mängd data från användningen av oralt ciprofloxacin i gravida kvinnor. Reproduktionstoxikologiska effekter har inte undersökts efter topikal administrering i örat. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter vid systemisk administrering (se avsnitt 5.3).

Inga effekter förväntas under graviditet eftersom systemexponering av ciprofloxacin är försumbar efter topikal administrering i örat. Cetraxal kan användas under graviditet.

Amning

Ciprofloxacin utsöndras i bröstmjolk vid systemisk användning. Det är okänt om ciprofloxacin utsöndras i bröstmjolk efter topikal administrering i örat. Inga effekter förväntas på ammade nyfödda eftersom systemexponering hos den ammande kvinnan av ciprofloxacin är försumbar. Cetraxal kan användas under amning.

Fertilitet

Djurstudier tyder inte på några effekter på fertilitet efter oral administrering av ciprofloxacin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cetraxal har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I en fas III klinisk studie behandlades totalt 319 patienter med Cetraxal.

De vanligaste rapporterade biverkningarna var öronklåda (hos 0,9 % av patienterna som behandlades med ciprofloxacin) samt huvudvärk och smärta vid administreringsstället (som båda förekom hos cirka 0,6 % av patienterna).

Alla behandlingsrelaterade biverkningar är mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) och finns uppräknade nedan.

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: öronklåda, tinnitus

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga: svindel, huvudvärk

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: dermatit

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: smärta vid administreringsstället

Med lokalt tillförda fluorokinoloner har utslag (generaliserade), toxisk epidermolys, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och urtikaria förekommit i mycket sällsynta fall.

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

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Risken för överdosering är försumbar vid användning av dessa endosbehållare eftersom den totala mängden ciprofloxacin per förpackning är 7,5 mg.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid öronsjukdomar, antiinfektiva, ATC-kod S02AA15

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.

PK/PD-förhållande

Inget farmakodynamiskt förhållande har beskrivits för topisk administrering. Med lokala läkemedelsformer är koncentrationen som uppnås *in situ* är mycket högre än koncentrationerna i plasma.

Resistensmekanism

In vitro resistens mot ciprofloxacin kan uppstå genom en stegvis process med mutationer i både DNA-gyras och topoisomeras IV. Graden av korsresistens som uppstår mellan ciprofloxacin och andra fluorokinoloner varierar. Enskilda mutationer behöver inte resultera i klinisk resistens, men multipla mutationer resulterar normalt i klinisk resistens för flera eller alla aktiva substanser inom klassen.

Impermeabilitet och/eller effluxpumpmekanismer kan ha varierande effekt på känsligheten för fluorokinoloner, vilket beror på fysikalisk-kemiska egenskaper hos de olika aktiva substanserna inom klassen och affiniteten hos transportsystemet för varje aktiv substans. Alla *in vitro* resistensmekanismer påträffas allmänt hos kliniska isolat. Resistensmekanismer som inaktiverar andra antibiotika, t.ex. permeabilitetsbarriärer (vanligt hos *Pseudomonas aeruginosa*) och effluxmekanismer kan påverka känsligheten för ciprofloxacin.

Plasmidmedierad resistens kodad av qnr-gener har rapporterats.

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.

Epidemiologiska brytpunkter enligt EUCAST. ECOFF ≤ mg/ml

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

Baserat på nuvarande data skall följande tabell visa känslighet för ciprofloxacin till de ledande patogener i den godkända indikationen.

ARTER FÖR VILKA FÖRVÄRVAD RESISTENS KAN VARA ETT PROBLEM
<i>Aeroba grampositiva bakterier</i>

Staphylococcus aureus

Aeroba gramnegativa bakterier
Pseudomonas aeruginosa

Obs: För lokala läkemedelsformer är koncentrationerna som uppnås *in situ* avsevärt högre än koncentrationerna i plasma. Viss tvivel kvarstår gällande kinetiken för koncentrationerna *in situ*, de lokala fysikaliska och kemiska förhållandena som kan förändra effekten av antibiotikumet samt stabiliteten hos produkten *in situ*.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Koncentrationerna av ciprofloxacin i plasma mättes inte efter administrering av 0,25 ml Cetraxal 2 mg/ml (total dos: 0,5 mg ciprofloxacin). Koncentrationerna i plasma förväntas vara odetekterbara eller mycket låga, även om ingen signifikant systemisk överföring av ciprofloxacin förväntas under normala användningsförhållanden. Även om allt ciprofloxacin skulle absorberas efter administrering i båda öronen (en totaldos på 1mg) är det osannolikt att detta skulle resultera i detekterbara läkemedelskoncentrationer i plasma med tanke på att distributionsvolymen för ciprofloxacin hos människa är 180 liter (information från EUCAST) och detektionsgränsen 5 ng/ml.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier sågs inga signifikanta fynd avseende karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling. Ciprofloxacin tolereras väl när det appliceras på både intakt och skadad hud i den yttre hörselgången.

Hos försöksdjur observerades toxicitet endast vid doser som är avsevärt högre än den högsta dos som används i örat.

Vid oral användning har ciprofloxacin och andra kinoloner visat sig orsaka artropati i omogna individer hos de flesta djurarter som undersökts. Graden av påverkan på brosk var beroende av ålder, djurslag och dosering. Med 30 mg/kg ciprofloxacin var effekten på leder minimal.

Även om lederna hos unga individer av vissa djurslag är känsliga för de degenerativa effekterna av fluorokinoloner (främst hundar) uppvisade unga vuxna marsvin som fått ciprofloxacin i mellanörat under en månad inga läkemedelsrelaterade strukturella eller funktionella förändringar av kokleära hårceller och inga skador på hörselbenen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Povidon-K-90-F (E1201)

Glycerol (E422)

Renat vatten

Natriumhydroxid (E524) och mjölksyra (för justering av pH).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Innehållet i endosbehållaren ska användas omedelbart efter öppnande. Eventuellt oanvänt innehåll ska kasseras.

Hållbarhet efter första öppnande av påsen: 8 dagar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,2 % lösningen är förpackad i en formad endosbehållare av polyeten med låg densitet (LDPE). En endosbehållare ger 0,25 ml lösning droppvis. 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

30865

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

17.06.2013/ 30.09.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.09.2022