

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Cetraxal 2 mg/ml oordruppels, oplossing

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

1 ml oplossing bevat 2 mg ciprofloxacin als hydrochloride.

Elke ampul levert 0,25 ml oplossing dat 0,58 mg ciprofloxacin hydrochloridemonohydraat bevat, wat overeenkomt met 0,50 mg ciprofloxacin.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oordruppels, oplossing.

Heldere, steriele, conserveermiddel-vrije waterige oplossing.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Cetraxal 2 mg/ml oordruppels, oplossing, is geïndiceerd voor de behandeling van acute otitis externa bij volwassenen en kinderen ouder dan 1 jaar waarbij het trommelvlies intact is en die wordt veroorzaakt door micro-organismen die gevoelig zijn voor ciprofloxacin (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Er dient rekening gehouden te worden met officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

*Volwassenen en kinderen ouder dan 1 jaar*

Breng de inhoud van één ampul tweemaal daags aan in het geïnfecteerde oor, gedurende zeven dagen.

*Pediatrische patiënten jonger dan 1 jaar*

De veiligheid en werkzaamheid van Cetraxal bij kinderen jonger dan 1 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Zie rubriek 4.4.

#### Wijze van toediening

*Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel:*

- Om duizeligheid te voorkomen die kan worden veroorzaakt door het druppelen van een koude oplossing in de gehoorgang, dient de oplossing te worden opgewarmd door de ampul enkele minuten in de hand te houden.
- De patiënt dient te gaan liggen met het geïnfecteerde oor naar boven waarna de druppels moeten worden aangebracht, waarbij enkele malen aan de oorschelp wordt getrokken. Deze positie dient ongeveer 5 minuten te worden aangehouden om het doordringen van de druppels in het oor te vergemakkelijken. Indien nodig, voor het andere oor herhalen.
- De patiënt dient te worden geadviseerd om na gebruik de enkelvoudige doseringsampul weg te gooien, en deze niet te bewaren voor volgend gebruik.
- Indien een oortampon wordt gebruikt om de toediening te vergemakkelijken, dient de eerste dosis verdubbeld te worden (2 ampullen in plaats van 1).

*Lever- / Nierfunctiestoornis*

Aangezien de plasmaconcentratie van het geneesmiddel waarschijnlijk niet meetbaar is, lijkt een aanpassing van de dosering voor deze patiëntgroepen niet noodzakelijk.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzaam bestanddeel ciprofloxacine, voor andere chinolonen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Dit geneesmiddel is voor auriculair gebruik, niet voor oogheelkundig gebruik, inhalatie of injectie.

Bij otisch gebruik is nauwgezette medische controle vereist om tijdig de eventuele noodzaak van andere therapeutische maatregelen vast te stellen.

##### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van dit product bij pediatrische patiënten van 1 jaar en ouder zijn vastgesteld in gecontroleerde klinische studies. Hoewel er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn voor patiënten jonger dan 1 jaar die worden behandeld voor acute otitis externa, zijn er geen verschillen in het ziekteverloop bij deze patiëntenpopulatie die het gebruik van dit product bij patiënten jonger dan 1 jaar zouden uitsluiten. Op basis van de zeer beperkte gegevens dient de voorschrijvend arts de klinische voordelen van het gebruik af te wegen tegen de bekende en eventueel onbekende risico's bij het voorschrijven aan patiënten jonger dan 1 jaar.

De veiligheid en werkzaamheid van Cetraxal, is niet onderzocht bij de aanwezigheid van een geperforeerd trommelvlies. Derhalve dient Cetraxal met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten waarbij een geperforeerd trommelvlies is vastgesteld of wordt vermoed, of bij patiënten waarbij het risico op een geperforeerd trommelvlies bestaat.

Het gebruik van Cetraxal dient gestaakt te worden bij de eerste verschijnselen van huidirritatie of enig ander symptoom van een overgevoelighedsreactie. Ernstige en soms fatale overgevoelighedsreacties (anafylactische shock), sommige al na de eerste dosering, zijn gemeld bij patiënten die systemisch met chinolonen behandeld werden. Ernstige acute overgevoelighedsreacties kunnen een directe spoedbehandeling vereisen.

Evenals bij andere anti-bacteriële preparaten, kan gebruik van dit product leiden tot overgroei van niet gevoelige micro-organismen, inclusief bacteriestammen, gisten en schimmels. Als een superinfectie zich voordoet, dient een geschikte behandeling gestart te worden.

Indien zich na één week therapie tekenen en symptomen blijven manifesteren, wordt een verdere evaluatie aangeraden om de ziekte en de behandeling opnieuw te beoordelen.

Een aantal patiënten die systemisch met chinolonen behandeld werden, vertoonden een matige tot ernstige gevoeligheid van de huid voor zonlicht. De plaats van toediening in aanmerking genomen, is het onwaarschijnlijk dat dit product foto-allergische reacties veroorzaakt.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met Cetraxal.

De lage plasmaspiegel na toediening in het oor in aanmerking genomen, is het onwaarschijnlijk dat ciprofloxacine een systemische interactie met andere geneesmiddelen vertoont.

Het wordt aangeraden niet gelijktijdig andere preparaten voor toediening in het oor te gebruiken.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### *Vruchtbaarheid*

Onderzoek bij dieren die ciprofloxacin oraal kregen toegediend wijst niet op effecten op de vruchtbaarheid.

### *Zwangerschap*

Er zijn geen gegevens over het gebruik van ciprofloxacin auriculair oplossing 0.2% bij zwangere vrouwen. Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van orale ciprofloxacin bij zwangere vrouwen. Er is geen onderzoek gedaan naar reproductietoxiciteit na auriculair toediening. Echter, na systemische blootstelling duiden de resultaten van dieronderzoek niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Aangezien de systemische blootstelling aan ciprofloxacin na auriculair toediening verwaarloosbaar is, worden er geen effecten tijdens de zwangerschap verwacht. Cetraxal kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

### *Borstvoeding*

Ciprofloxacin wordt uitgescheiden in de moedermelk na systemische blootstelling. Het is niet bekend of ciprofloxacin wordt uitgescheiden in de moedermelk na auriculair gebruik. Er worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan ciprofloxacin verwaarloosbaar is. Cetraxal kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Cetraxal heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

In een Fase III klinische studie werden in totaal 319 patiënten behandeld met Cetraxal.

De meest gemelde bijwerkingen zijn: jeuk in het oor voorkomend bij 0,9% van de patiënten behandeld met ciprofloxacin, en hoofdpijn en pijn op de toedieningsplaats, beide voorkomend bij ongeveer 0,6% van de patiënten.

Alle bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling treden soms op ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ) en zijn hieronder beschreven.

### *Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*

Soms: jeuk in het oor, tinnitus

### *Zenuwstelselaandoeningen*

Soms: duizeligheid, hoofdpijn

### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

Soms: dermatitis

### *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

Soms: pijn op de toedieningsplaats

Met lokaal toegediende fluoroquinolonen treden (gegeneraliseerde) uitslag, toxische epidermolyse, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en urticaria zeer zelden op.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

## 4.9 Overdosering

Het potentiële risico op een overdosis met dit enkelvoudige preparaat is verwaarloosbaar, aangezien de totale hoeveelheid ciprofloxacin per verpakking 7,5 mg is.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Zintuiglijke organen. Oorpreparaten. Anti-infectiva., ATC-code: S02AA15

#### Werkingsmechanisme

Ciprofloxacin, een antibacterieel fluorochinolonmiddel heeft een bactericide werking door de remming van zowel topo-isomerase II (DNA-gyrase) als topo-isomerase IV, die noodzakelijk zijn voor bacteriële DNA-replicatie, -transcriptie, -herstel en -recombinatie.

#### PK/PD verband

Er is geen farmacodynamisch verband beschreven voor auriculaire toediening. Voor lokale farmaceutische vormen geldt dat de concentraties die worden bereikt *in situ* veel hoger zijn dan plasmaconcentraties.

#### Resistentiemechanisme

*In vitro*-resistentie tegen ciprofloxacin kan ontstaan door stapsgewijze mutaties in de aangrijpingspunten bij zowel DNA-gyrase als topo-isomerase IV. De resulterende mate van kruisresistentie tussen ciprofloxacin en andere fluorochinolonen varieert. Enkelvoudige mutaties hoeven niet tot klinische resistentie te leiden, maar meerdere mutaties leiden doorgaans wel tot klinische resistentie tegen veel of alle werkzame bestanddelen binnen de klasse.

Impermeabiliteit en/of resistentiemechanismen, waarbij het werkzame bestanddeel via de effluxpomp wordt verwijderd, kunnen een variabel effect hebben op de gevoeligheid voor fluorochinolonen. Dit hangt af van de fysisch-chemische eigenschappen van de diverse werkzame bestanddelen binnen de klasse en de affiniteit van transportsystemen voor elk werkzaam bestanddeel. Alle *in vitro* resistentiemechanismen worden doorgaans in kweken uit ziekenhuizen waargenomen. Resistentiemechanismen, die andere antibiotica inactiveren, zoals permeabiliteitsbarrières (gebruikelijk bij *Pseudomonas aeruginosa*) en effluxmechanismen kunnen een invloed hebben op de gevoeligheid voor ciprofloxacin.

Plasmidebepaalde resistentie gecodeerd door *qnr*-genen is gemeld.

#### Breekpunten

Voor de meeste topisch toegediende middelen bestaan beperkte farmacologische gegevens en geen gegevens die de behandeling zelf relateren aan de uitkomst hiervan. Daarom heeft EUCAST voorgesteld dat epidemiologische cut-offwaarden (ECOFS) worden gebruikt om de gevoeligheid voor topisch toegediende middelen vast te stellen.

Epidemiologische cut-offwaarden volgens EUCAST. ECOFF  $\leq$  mg/ml

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

Voor de geselecteerde micro-organismen kan het voorkomen van resistentie variëren met de geografische zone en de weersomstandigheden. Plaatselijke informatie met betrekking tot resistentie dient beschikbaar te

zijn, met name in het geval van ernstige infecties. Deze informatie biedt slechts een globale richtlijn voor de waarschijnlijkheid dat het micro-organisme al of niet gevoelig is voor dit antibioticum.

Op basis van de huidige gegevens wordt in onderstaande tabel de gevoeligheid van ciprofloxacine voor de belangrijkste pathogenen bij de goedgekeurde indicatie weergegeven.

<i>SOORTEN WAARVOOR VERKREGEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN ZIJN</i>
<i>Aërobe Gram-positieve micro-organismen</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Aërobe Gram-negatieve micro-organismen</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

NB: Voor lokale farmaceutische vormen geldt dat de concentraties die *in situ* worden bereikt veel hoger zijn dan plasmaconcentraties. Er blijven twijfels over de kinetiek van concentraties *in situ*, de lokale fysische en chemische eigenschappen die de werkzaamheid van het antibioticum kunnen veranderen en de stabiliteit van het product *in situ*.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De plasmaconcentraties van ciprofloxacine zijn niet gemeten na toediening van 0,25 ml Cetraxal 0,2% (totale dosis: 0,5 mg ciprofloxacine). Het is waarschijnlijk dat systemische plasmaspiegels niet meetbaar of zeer laag zijn, hoewel er geen significant systemische passage van ciprofloxacine wordt verwacht bij normaal gebruik. Zelfs indien de totale hoeveelheid ciprofloxacine zou worden geabsorbeerd na bilaterale toediening in het oor (totale dosis van 1 mg), is het twijfelachtig dat een meetbare plasmaspiegel van dit geneesmiddel bij de mens zou optreden, wanneer een volumedistributie van ciprofloxacine van 180L (EUCAST informatie) en 5 ng/ml als detectielimiet in aanmerking worden genomen.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen significante bevindingen waargenomen bij studies met betrekking tot carcinogeniciteit of reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Ciprofloxacine wordt goed verdragen wanneer het wordt toegediend in de externe gehoorgang.

In dierproeven werd toxiciteit slechts waargenomen bij doseringen die ver boven de hoogste dosis voor toediening in het oor lagen.

Na orale toediening kunnen ciprofloxacine en andere chinolonen bij de meeste diersoorten gewrichtsbeschadiging bij onvolwassen dieren veroorzaken. De mate van aantasting van het kraakbeen is afhankelijk van de leeftijd, het diersoort en de dosering. Bij een dosering van 30 mg/kg ciprofloxacine was het effect op het gewricht minimaal.

Hoewel de gewrichten van sommige soorten jonge dieren gevoelig zijn voor de degeneratieve effecten van fluorochinolonen (met name de hond), toonden jongvolwassen cavia's die gedurende één maand ciprofloxacine in het middenoor gedoseerd kregen, geen geneesmiddel-gerelateerde structurele of functionele veranderingen van de cochleaire haarcellen en geen laesies in de gehoorbeentjes.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Povidon-K-90-F (E1201)  
Glycerol (E422)  
Gezuiverd water  
Natriumhydroxide (E524) en melkzuur (E270) (voor pH-aanpassing)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

De inhoud van de ampul dient direct na opening te worden gebruikt. Ongebruikte inhoud dient weggegooid te worden.

Houdbaarheid na eerste opening van het zakje: 8 dagen.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De oplossing 0,2% is verpakt in een voorgevormde ampul van lage dichtheid polyethleen (LDPE). Iedere ampul levert druppelsgewijs 0,25 ml. De ampullen zijn ter bescherming verpakt in een aluminium zakje. Iedere verpakking bevat 15 ampullen.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Laboratorios SALVAT, S.A.  
Gall, 30-36 – 08950 Esplugues de Llobregat  
Barcelona  
Spanje

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 102959

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 januari 2011  
Datum van laatste verlenging: 30 september 2015

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 8 juli 2015