

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕК

Цетраксал Плус 3 mg/ml + 0.25 mg/ml капки за уши, раствор

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секој ml од растворот содржи 3 mg ципрофлоксацин (како хидрохлорид) и 0.25 mg флуоцинолон ацетонид.

Експципиенси со познат ефект:

0.6 mg метил парахидроксibenзоат (E218) по ml.

0.3 mg пропилен парахидроксibenзоат (E216) по ml.

За целата листа на експципиенси, видете во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Капки за уши, раствор.

Безбоен или слабо жолт, бистар, воден раствор.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБИНИ

4.1 Терапевтски индикации

Цетраксал Плус е индициран кај возрасни и деца од 6 месеци и постари за следниве инфекции:

- Акутен надворешен отитис (АНО)
- Акутен отитис медиа кај пациенти со вградени вентилациони цевчиња (АОМТ)

Предизвикани од микроорганизми осетливи на ципрофлоксацин (видете делови 4.2, 4.4 и 5.1).

Треба да се земе во обзир официјалниот водич за соодветна употреба на бактериски агенци.

4.2 Дозирање и начин на администрација

Дозирање

Возрасни и постара популација

Акутен надворешен отитис и акутен отитис медиа со вградени вентилациони цевчиња: ставете 6-8 капки во инфицираниот надворешен ушен канал на секои 12 часа во тек на 7 дена.

Не биле забележани крајни разлики во безбедноста и ефикасноста помеѓу постари лица и возрасни пациенти.

Педијатриска популација

Дозата кај деца од 6 месеци и постари е иста како и за возрасни, и за двете индикации.

Ренално/хепатално оштетување

Се смета дека не е потребно дозно прилагодување.



Метод на администрација Аурикуларна употреба.

Претпазливост е потребна пред ракување или администрирање на медицинскиот производ

Растворот треба да се затопли пред употреба, така што шишенцето ќе се подржи во рака неколку минути. Вака се избегнува nelaгодноста која може да резултира од ставање на ладен раствор во ушниот канал. Пациентот треба да лежи со инфицираното уво нагоре и потоа се става од капките истурајќи неколку пати во ушната школка. За пациенти со акутен отитис медиа со вградени вентилациони цевчиња, потребно е 4 пати да се притисне трагусот на навнатре, за да се олесне навлегувањето на капките во средното уво. Во оваа положба треба да се задржи околу 1 минута за да се олесни навлегувањето на капките во увото.

Повторете ако е потребно и во спротивното уво.

За спречување на контаминација на врвот на капалката и за да се ограничат бактериските ризици, треба да се внимава да не се допре ушната школка или надворешниот ушен канал и околните делови или други површини со капалката на шишенцето. Цврсто затворете го шишенцето кога не е во употреба. Чувајте го шишенцето до завршување на третманот.

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост кон активните супстанции ципрофлоксацин или флуоцинолон ацетонид или кон некоја супстанција од хинолонската класа на антимикуробни агенси или кон некој од ексципиенсите наведени во делот 6.1.
- Вирусни инфекции на надворешниот ушен канал, вклучувајќи инфекции со варицела и херпес симплекс и фунгални инфекции на увото.

4.4 Посебни предупредувања и претпазливост при употреба

Овој медицински производ е само за аурикуларна употреба, не е за офталмична употреба, инхалација или инјектирање. Овој медицински производ не треба да се голта или инјектира.

Доколку отореата продолжи и по завршување на целиот циклус на третман или ако се појават две или повеќе епизоди на отореа за време од шест месеци, се препорачува понатамошна евалуација за да се исклучи друга постоечка состојба како на пример холестеатома, туѓо тело во увото или тумор. Ако некои знаци и симптоми се задржат и по завршување на третманот, се препорачува понатамошна евалуација за повторен пристап кон болеста и третманот.

Цетраксал Плус треба да се прекине при прва појава на кожен раш или други знаци на преосетливост. Кај пациенти кои примаат системски хинолони, биле пријавени сериозни и повремено фатални реакции на преосетливост (анафилактични). Сериозните реакции на акутна преосетливост може да бараат итна медицинска помош.

Како и со останатите антибиотски препарати, употребата на овој производ може да резултира со прекумерен раст на неосетливи микроорганизми, вклучувајќи бактериски соеви, квасци и габи. Ако се појави суперинфекција, треба да се започне соодветна терапија.



Некои пациенти кои примаат системски хинолони пројавиле умерени до тешки реакции на осетливост на кожата на сонце. Поради местото на администрација, не се очекува дека производот ќе даде фотоалергиски реакции.

Кортикостероидите може да ја намалат отпорноста и да придонесат за појава на бактериски, вирусни или фунгални инфекции и да ги маскираат клиничките знаци на инфекцијата, да ја прикријат неефикасноста на антибиотикот или да ги супримираат реакциите на преосетливост спрема супстанциите на производот.

Цетраксал Плус може да предизвика алергиски реакции (можно одложени) бидејќи содржи метил парахидроксибензоат и пропил парахидроксибензоат (видете дел 4.8).

Визуелни пореметувања

При системска или топична употреба на кортикостероиди, може да бидат пријавени визуелни пореметувања. Ако пациентот пројави замаглен вид или останати визуелни пореметувања, треба да се земе во обзир посета на офталмолог заради евалуација на можните причини кои можат да вклучуваат катаракта, глауком или ретки болести како што е централна сериозна хориоретинопатија (CSCR) која била пријавена по употреба на системски или топични кортикостероиди.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на Цетраксал Плус не била утврдена кај деца помлади од 6 месеци. Под исклучителни околности, третманот со Цетраксал Плус може да се користи кај оваа суб-популација по многу внимателна евалуација на односот корист/ризик од страна на докторот кој треба да земе во обзир дека и покрај тоа што не постојат познати безбедносни причини или разлики во процесот на болеста за да се употреби кај овие деца, клиничкото искуство е недоволно за оваа специфична суб-група на педијатриска популација.

4.5 Интеракции со останати лекови и други форми на интеракции

Не се изведени студии за интеракции со Цетраксал Плус. Како и да е, поради занемарливите плазма нивоа забележани по апликација во увото (видете дел 5.2), не се очекува дека ципрофлоксацин или флуоцинолон ацетонид може да покажат значајни системски интеракции со останати лекови.

Системската администрација на некои хинолони се покажало дека ги зголемува ефектите на оралните антикоагуланти, варфарин и неговите деривати и била поврзана со транзитно покачување на серумскиот креатинин кај пациенти кои примаат истовремено циклоспорин.

Се покажало дека оралната администрација на ципрофлоксацин ги блокира цитохром P450 CYP1A2 и CYP3A4 изоензимите и го изменува метаболизмот на компонентите на метилксантин (кофеин, теофилин). По топична администрација во уво на Цетраксал Плус, плазма концентрациите на ципрофлоксацин се ниски и не се очекува дека интеракцијата која го вклучува метаболизмот на P450 со истовремено дадените лекови ќе резултира со клинички значајни промени во плазма нивоата на компонентите на метилксантин.

Не се препорачува истовремена употреба и на други препарати за уво. Ако повеќе од еден лек треба да се даде на овој начин, се советува одвоена администрација.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Достапните податоци за администрацијата на ципрофлоксацин кај бремени жени не индицираат малформативна или фето/неонатална токсичност. Бидејќи системската



изложеност на ципрофлоксацин ќе биде многу ниска, не се очекуваат ефекти врз фетусот. Кортикостероидите се покажало дека се тератогени кај лабораториски животни кога се администрираат системски при релативно ниски дозни нивоа. Некои кортикостероиди се покажало дека се тератогени по дермална апликација кај лабораториски животни. Нема адекватни и добро контролирани студии кај бремени жени за тератогени ефекти од флуоцинолон ацетонид.

Пред администрација на овој лек, треба да се одреди користа од третманот наспроти можниот ризик.

Доене

Ципрофлоксацин се излучува во човечкото млеко. Бидејќи системската изложеност на ципрофлоксацин ќе биде многу ниска не се очекуваат ефекти врз доенчињата.

Системски администрираните кортикостероиди се појавуваат во мајчиното млеко и може да го супримираат растот, да интерферираат со ендогената продукција на кортикостероиди или да предизвикаат други несакани ефекти.

Не е познато дали топичната администрација на кортикостероиди може да резултира со доволна системска абсорпција која би дала детектибилни количини во мајчиното млеко.

Потребна е претпазливост кога Цетраксал Плус се администрира на доилки.

Плодност

Не се изведени животински студии за евалуација на ефектот на Цетраксал Плус врз плодноста.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и управување со машини

Цетраксал Плус нема влијание врз способноста за возење и употреба на машини поради начинот на администрација и состојбата при употреба.

4.8 Несакани ефекти

Табеларен преглед на несаканите ефекти

Следниве несакани реакции наведени во табелата подолу биле забележани во клинички студии или пост-маркетиншкото искуство. Рангирани се согласно систем орган класификација и класифицирани според следнава конвенција: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), невообичаени ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10,000$) или непознато (не може да се одреди од достапните податоци). Во секоја фреквенција на групирање, несаканите ефекти се презентирани по редослед на опаѓачка сериозност.

Систем орган класификација	MedDRA претпочитана терминологија
Инфекции и инфестации	<i>Невообичаени:</i> кандидијаза, габична инфекција на увото, контралатерален отитис медиа
Пореметувања на нервниот систем	<i>Чести:</i> дизгезија <i>Невообичаени:</i> парестезија (свонење во ушите), вртоглавица, главоболка, плачење
Пореметувања на увото и лабиринтот	<i>Чести:</i> болка во увото, nelaгода во увото, пруритус на увото <i>Невообичаени:</i> хипоакузија, тинитус, отореа, конгестија на увото, пореметување на тимпаничната мембрана, отекување на ушната школка
Пореметувања на окото	<i>Непознато:</i> замаглен вид (види исто дел

	4.4)
Васкуларни пореметувања	<i>Невообичаени:</i> зацрвенување
Гастроинтестинални пореметувања	<i>Невообичаени:</i> повраќање
Пореметувања на кожа и подкожно ткиво	<i>Невообичаени:</i> ексфолијација на кожата, еритематозен раш, раш, гранулација на ткивото
Општи пореметувања и состојби на местото на администрација	<i>Невообичаени:</i> иритабилност, умор
Истражувања	<i>Невообичаени:</i> резидуи на лекот
Повреди, труење и процедурални компликации	<i>Невообичаени:</i> затнување на капалката (обструкција на вградени вентилациони цевчиња)
Пореметувања на имуниот систем	<i>Непознато:</i> алергиски реакции

Опис на селектираните несакани реакции

Кај пациенти кои примале хинолонска терапија биле пријавени сериозни и повремено фатални реакции на преосетливост (анафилактични), некои по првата доза. Некои реакции биле придружени со кардиоваскуларен колапс, губење на свеста, ангиоедем (вклучувајќи едем на ларингс, фарингс и лицето), обструкција на дишните патишта, диспнеа, уртикарија и чешање.

Кај пациенти кои примале системски флуорохинолони биле пријавени руптури на рамото, раката, Ахиловата или другите тетиви при што била потребна хируршка операција или резултирало со продолжена попреченост. Студиите и постмаркетинското искуство со системските флуорохинолони индицира дека ризикот од вакви руптури може да е зголемен кај пациенти кои примаат кортикостероиди, посебно геријатриски пациенти и кај тетиви изложени на стрес, вклучувајќи Ахилова тетива. До денес, клиничките и постмаркетиншките податоци не демонстрирале јасна поврзаност помеѓу администрацијата во уво на ципрофлоксацин и овие несакани реакции на мускулоскелетното и сврзно ткиво.

Педијатриска популација

Се покажало дека Цетраксал Плус е безбеден кај педијатриски пациенти од 6 месечна возраст и нагоре.

Пријавување на несакани реакции

Пријавувањето на несаканите реакции по регистрација на лекот е важно. Со тоа се овозможува континуирано следење на ризик/бенефит рамнотежата за лекот. Здравствените работници се повикуваат да пријават сомневање за несакани реакции во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Не бил пријавен случај на предозирање.

Поради занемарливите плаза нивоа забележани по апликација во уво, не се очекува дека топишно аплицираниот ципрофлоксацин или флуоцинолон ацетонид може да покаже клинички значајни системски ефекти. Акутно предозирање не се очекува, како и да е во случај на хронично предозирање или злоупотреба, може да се појават знаци на хиперкортиколизам.

Ограничениот задржувачки капацитет на ушниот канал за топишните производи за уши, практично исклучува предозирање по пат на ваква отитична употреба. Како и да е

оралната ингестија на Цетраксал Плус резултира со предозирање или долготрајната ототопична терапија може да даде супресија на хипоталамус-хипофизна-надбубрежна оска (ХХН). Иако намалувањето на брзината на педијатрискиот раст и/или супресијата на плазма концентрациите на кортизол со Цетраксал Плус може да биде повеќе забележително по значително предозирање или продолжен третман (пр. неколку месеци), се очекува ефектот да биде транзитен (денови до недели) и лесно реверзибилен без долготрајни последици.

Ако препаратот случајно се проголта, третманот треба да вклучи желудечно празнење со индуцирано повраќање или гастритична лаважа, администрација на активен јаглен и антациди кои содржат магнезиум или калциум.

Понатамошните постапки треба да се согласно клиничката слика или според препорака на националните центри за труење, каде што се достапни.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБИНИ

5.1 Фармакодинамски особини

Фармакотерапевтска група: отолошки препарати: кортикостероиди и антиинфективи во комбинација, АТЦ код: S02CA05.

Флуоцинолон ацетонид

Флуоцинолон ацетонид е синтетски флуонизиран кортикостероид со антиинфламаторни, антипруритични и вазоконстрикторни особини. Раните антиинфламаторни ефекти на топичните кортикостероиди вклучуваат инхибиција на движењето и активноста на макрофагите и леукоцитите во воспалената површина така што се враќа васкуларната дилатација и пропусливост. Покасно, воспалителните процеси како капиларното производство, депозит на колаген, келоидната (лузни) формација исто така се инхибираат од страна на кортикостероидите.

Ципрофлоксацин

Механизам на делување

Како флуорохинолонски антибактериски агенс, бактерицидното делување на ципрофлоксацин резултира од инхибиција на тип II топоизомераза (ДНК гираза) и топоизомераза IV, кои се потребни за репликација, транскрипција, обновување и рекомбинација на бактериската ДНК.

Механизам на резистенција

Мутацијата на гените кои ги кодираат целните места на ципрофлоксацин (*gyr A*, *gyrN*, *parC*, *parE*), претставуваат главен механизам на резистенција на *P. aeruginosa* на ципрофлоксацин. Друг механизам на резистенција е прекумерна експресија на ефлукс пумпата, посебно на *Mex (Multiple Efflux)* гените. Поединечните мутации не мора да водат до клиничка резистенција, но повеќекратните мутации генерално водат до клиничка резистенција. Како и да е, високите концентрации антибиотик, при локална примена се секогаш високо над минималната инхибиторна концентрација (MIC) за дадените организми. На тој начин се смалува веројатноста од појава на бактериска резистенција на минимум. Резистенцијата се јавува значително поретко кај локалната отколку кај системската употреба на антибиотици.

Гранични вредности

За повеќето топични агенси постојат ограничени фармаколошки податоци а податоци кои го поврзуваат третманот и исходот не постојат. Од оваа причина EUCAST предлага да се користат епидемиолошки пресеци (ECOFFs) за одредување на осетливоста на топичните агенси.

EUCAST клинички пресеци за ципрофлоксацин (Табела v.5.0, важечка од 2015-01-01):

Микроорганизми	Осетливи (S)	Отпорни (R)
<i>Staphylococcus</i> соеви	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R \geq 1 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$S \leq 0,125 \text{ mg/l}$	$R \geq 2 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> и <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R \geq 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> соеви	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R \geq 1 \text{ mg/l}$

Преваленцата на резистенцијата може да варира зависно од географската зона и времето за селектираните микроорганизми. Би требало да се достапни локални информации за резистенција, особено во случај на сериозни инфекции. Овие информации даваат само приближна ориентација како можност микроорганизмите да се осетливи на овој антибиотик.

Следнава табела ги покажува случаите каде шемите на резистенција се познати по варијабилноста во Европската унија:

Акутен отитис медиа со вградени вентилациони цевчиња (АОМТ)

ВООБИЧАЕНО ОСЕТЛИВИ СОЕВИ
Аеробни Грам позитивни микроорганизми: <i>Staphylococcus aureus</i> (осетливи на метицилин) <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Аеробни Грам негативни микроорганизми: <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
СОЕВИ КАЈ КОИ СТЕКНАТА РЕЗИСТЕНЦИЈА МОЖЕ ДА Е ПРОБЛЕМ
Аеробни Грам позитивни микроорганизми: <i>Staphylococcus aureus</i> (резистентни на метицилин)

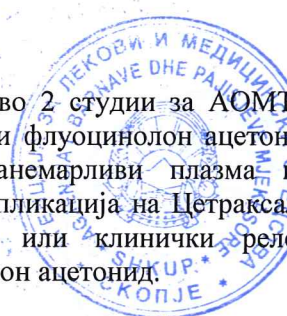
Акутен надворешен отитис (АНО)

ВООБИЧАЕНО ОСЕТЛИВИ СОЕВИ
Аеробни Грам позитивни микроорганизми: <i>Staphylococcus aureus</i> (осетливи на метицилин)
Аеробни Грам негативни микроорганизми: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
СОЕВИ КАЈ КОИ СТЕКНАТА РЕЗИСТЕНЦИЈА МОЖЕ ДА Е ПРОБЛЕМ
Аеробни Грам позитивни микроорганизми: <i>Staphylococcus aureus</i> (резистентни на метицилин)

5.2 Фармакокинетски особини

Аурикуларна употреба

Примероци од крв биле земени во 2-студии за АОМТ заради одредување на плазма нивоата на ципрофлоксацин и/или флуоцинолон ацетонид. Фармакокинетската анализа не покажала или покажала занемарливи плазма нивоа на активните состојки демонстрирајќи дека топичната апликација на Цетраксал Плус во уво не се очекува да резултира со фармакокинетски или клинички релевантни системски нивоа на ципрофлоксацин и/или флуоцинолон ацетонид.



5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Токсичноста на ципрофлоксацин е детално проучувана. Животинските студии не покажале директни или индиректни штетни ефекти во однос на репродуктивна токсичност. Несаканите ефекти на централниот нервен систем и потенцијалот за оштетување на 'рскавицата како и тетивите бил опишан кај луѓе и во предклинички студии. Кај младенчиња и пренатални животни изложени на хинолони, бил забележан ефект на незрелата 'рскавица. Како и да е, овие токсични ефекти биле забележани по орална или *IV* администрација при дози кои не може да се постигнат по администрација во уво.

Неклиничките податоци откриле низок потенцијал на ототоксичност и системска токсичност по интратимпанична администрација на комбинацијата флуоцинолон ацетонид 0.025% плус ципрофлоксацин 0.3%. Ототопичната употреба на овој производ треба да се смета безбедна и не се очекува ризик од губење на слухот при неговта клиничка употреба.

Флуоцинолон ацетонид не бил генотоксичен при вообичаените тестови за генотоксичност.

Долготрајни студии кај животни заради евалуација на карциногеничниот потенцијал на флуоцинолон ацетонид, не биле изведени.

Кортикостероидите се генерално тератогени кај лабораториски животни кога се администрираат системски при релативно високи дозни нивоа. Појаките кортикостероиди се покажало дека се тератогени по дермална апликација кај лабораториски животни но нема адекватни и добро контролирани репродуктивни и студии за токсичност при развој со флуоцинолон ацетонид.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБИНИ

6.1 Листа на ексципиенси

Метил парахидроксибензоат (E218)

Пропил парахидроксибензоат (E216)

Повидон

Диетилен гликол моноетил етер

Глицерет-26 (состојка на глицерин и етилен оксид)

1N хлороводородна киселина и/или 1N натриум хидроксид (за рН прилагодување)

Пречистена вода

6.2 Инкомпатибилија

Не е релевантно.

6.3 Рок на употреба

2 години.

По првото отварање: 1 месец.

6.4 Посебни услови за чување

Да се чува под 30°C.

6.5 Природа и содржина на пакувањето



Цетраксал Плус е спакуван во бели полиетиленски шишенца од 10 ml, со полиетиленска капалка за аурикуларна употреба. Шишенцата се затворени со полиетиленско капаче.

6.6 Посебна претпазливост за одстранување

Нема посебни барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Амикус Фарма дооел
бул. Партизански одреди бр. 62, ламела Ц, Мезанин бр. 3, влез 1
1000 Скопје, Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

11-1616/3

9. ДАТУМ НА ПРВА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈА

26.09.2017

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Ноември, 2022 година



