

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

CETRAXAL plus, 0,25 mg/mL + 3 mg/mL kapi za uši, rastvor

INN: fluocinolonacetonid, ciprofloksacin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar rastvora sadrži 0,25 mg fluocinolonacetonida i 3 mg ciprofloksacina u obliku ciprofloksacin-hidroklorida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

0,6 mg metilparahidroksibenzoat (E218) po mililitru.

0,3 mg propilparahidrosibenzoat (E216) po mililitru.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za uši, rastvor.

Bistar rastvor.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek CETRAXAL plus je indikovano kod odraslih i dece uzrasta od 6 meseci i starije za lečenje:

- akutnog zapaljenja spoljašnjeg uha (*otitis externa*)
- akutne zapaljenja srednjeg uha (*otitis media*) kod pacijenata sa ugrađenim ventilacionim cevčicama,

ukoliko je zapaljenje izazvano mikroorganizmima osetljivim na ciprofloksacin (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.1).

Treba uzeti u obzir zvanične smernice o adekvatnom korišćenju antibiotika.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

##### *Odrasli i stariji pacijenti*

Akutno zapaljenje spoljašnjeg uha i akutno zapaljenje uha sa ugrađenim ventilacionim cevčicama: ukapati 6 - 8 kapi u spoljni ušni kanal bolnog uha na svakih 12 sati tokom 7 dana.

Nisu primećene razlike u bezbednosti i efikasnosti između starije populacije i odraslih pacijenata.

##### *Pedijatrijski pacijenti*

Doziranje kod dece uzrasta od 6 meseci i starije je isto kao kod odraslih u obe indikacije.

##### *Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega ili jetre*

Nije potrebno prilagođavanje doze.

## Način primene

Aurikularna primena.

### *Mere opreza pre rukovanja i primene leka:*

Rastvor treba zagrejati pre primene tako što ćete bočicu držati u ruci par minuta, kako bi se izbegla nelagodnost (pojava vrtoglavice) do koje može da dođe ukoliko se u ušni kanal primeni hladan rastvor. Pacijent treba da legne tako da mu bolno uho bude okrenuto na gore, a zatim treba ukapati kapi povlačeći ušnu školjku radi lakše primene. Kod pacijenata sa akutnim otitis media sa ugrađenim ventilacionim cevčicama, potrebno je 4 puta pritisnuti tragus ka unutra da bi se olakšalo da kapi prodru u srednje uho. Pacijent u ovom položaju treba da ostane oko 1 minut, da bi kapi lakše prodrle u uho.

Po potrebi postupak ponoviti i sa drugim uhom.

Da biste sprečili kontaminaciju vrha kapaljke i smanjili rizik od bakterijske infekcije, treba da povedete računa da kapaljkom ne dodirujete ušnu školjku ili spoljašnji ušni kanal, kao ni druge površine. Bocu držite dobro zatvorenu kada ne koristite lek. Bocu sačuvajte do kraja terapije.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivne supstance ciprofloksacin ili fluocinolonacetonid ili bilo koji antibiotik iz grupe hinolonskih antibiotika, kao i na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Virusne infekcije spoljašnjeg ušnog kanala, uključujući varicelu i herpes simplex, kao i gljivične infekcije uha.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Ovaj lek je namenjen za aurikularnu primenu (primenu u uho), nije namenjen za oftalmološku primenu, niti primenu u vidu inhalacije ili injekcije. Ne sme da se guta niti primenjuje u vidu injekcije.

Ukoliko se otoreja nastavi nakon celokupne terapije, ili ukoliko se u roku od šest meseci jave još dve ili više epizode otoreje, preporučuje se dodatno ispitivanje da bi se isključile druge bolesti, kao što je holesteatom, prisustvo stranog tela ili tumor. Ukoliko se nakon terapije neki znaci i simptomi nastave, potrebno je dodatno ispitivanje i procena bolesti i terapije.

Ukoliko se pojavi osip na koži ili bilo koji drugi znak preosetljivosti, treba odmah prekinuti sa primenom leka CETRAXAL plus. Kod nekih pacijenata koji su primali sistemske hinolone prijavljene su ozbiljne reakcije preosetljivosti, neke i sa fatalnim ishodom, pri čemu su se neke od njih javile i nakon primene prve doze leka. U slučaju pojave ozbiljne akutne reakcije preosetljivosti može biti potrebno hitno medicinsko lečenje.

Kao i kod drugih antibiotika, primena ovog leka može da dovede do prekomernog rasta neosetljivih mikroorganizama, kao što su neki sojevi bakterija i gljivica. Ukoliko se razvije superinfekcija, treba započeti odgovarajuću terapiju.

Kod nekih pacijenata koji su primali sistemske hinolone prijavljena je pojava umerene ili ozbiljne osjetljivosti kože na sunce. Zbog mesta primene ovog leka, ne očekuju se fotoalergijske reakcije.

Kortikosteroidi mogu da smanje otpornost i potpomognu razvoj bakterijske, virusne ili gljivične infekcije i da maskiraju kliničke znake infekcije, i time onemogućavaju da se na vreme primeti neefikasnost antibiotika, ili mogu da ublaže reakciju preosetljivosti na aktivne supstance ovog leka.

Lek CETRAXAL plus može da izazove alergijske reakcije, čak i odložene, jer sadrži metilparahidroksibenzoat i propilparahidroksibenzoat (videti odeljak 4.8).

#### Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka CETRAXAL plus nisu utvrđene kod dece mlađe od 6 meseci. U izuzetnim slučajevima lek CETRAXAL plus može da se koristi i kod ove grupe pedijatrijskih pacijenata nakon što lekar pažljivo proceni odnos koristi i rizika, imajući u vidu da nema dovoljno kliničkog iskustva sa ovom grupom pacijenata, iako ne postoje bezbednosna pitanja niti razlike u toku bolesti koje bi sprečile primenu leka u ovoj podgrupi pedijatrijske populacije.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Nisu sprovedene studije interakcije sa lekom CETRAXAL plus. Budući da se nakon primene u uho očekuje nizak nivo leka u plazmi (videti odeljak 5.2), malo je verovatno da ciprofloksacin ili fluocinolonacetonid mogu da imaju značajne sistemske interakcije sa drugim lekovima.

Sistemska primena nekih hinolona je uticala na pojačavanje dejstva oralnih antikoagulanasa, varfarina i njegovih derivata, i povezana je sa prolaznim porastima kreatinina u serumu kod pacijenata koji istovremeno primaju ciklosporin.

Oralna primena ciprofloksacina inhibira izoenzime citohroma P450 CYP1A2 i CYP3A4 i menja metabolizam jedinjenja metilksantina (kofein, teofilin). Nakon lokalne primene leka CETRAXAL plus u uho, koncentracija ciprofloksacina u plazmi je mala i malo je verovatno da bi interakcija koja uključuje metabolizam P450 sa istovremeno primenjenim lekovima dovela do klinički značajnih promena nivoa metilksantin jedinjenja u plazmi.

Ne preporučuje se istovremena primena drugih lekova u uho. Ukoliko je neophodno da se više od jednog leka primeni na ovaj način, treba napraviti pauzu između primena.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Podaci o primeni ciprofloksacina kod trudnica ne ukazuju na malformativnu ili fetoneonatalnu toksičnost. Budući da je sistemska izloženost ciprofloksacinu izuzetno mala, ne očekuje se uticaj na fetus. Kortikosteroidi su pokazali teratogeno dejstvo kod laboratorijskih životinja nakon sistemske primene pri relativno malim dozama. Neki kortikosteroidi su se pokazali teratogenim i nakon primene na kožu kod laboratorijskih životinja. Nema odgovarajućih i kontrolisanih studija koje su proučavale teratogene efekte fluocinolonacetonida kod trudnica.

Pre primene ovog leka lekar treba da proceni odnos koristi terapije i mogućih rizika.

##### Dojenje

Ciprofloksacin se izlučuje u majčino mleko. Budući da je sistemska izloženost ciprofloksacinu nakon primene u uho kod dojilja zanemarljiva, ne očekuju se efekti na odojče.

Sistemski primenjeni kortikosteroidi se detektuju u majčinom mleku i mogu da utiču na usporavanje rasta i da poremete endogeno stvaranje kortikosteroida, ili izazovu druge neželjene efekte.

Nije poznato da li lokalna primena kortikosteroida može da izazove dovoljnu sistemsku resorpciju koja bi dovela do merljivih količina leka u majčinom mleku.

Budući da se mnogi lekovi izlučuju u majčino mleko, potreban je oprez kada se lek CETRAXAL plus primenjuje kod dojilja.

##### Plodnost

Nisu sprovedene studije na životinjama koje bi procenile uticaj leka CETRAXAL plus na plodnost.

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek CETRAXAL plus nema uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama zbog načina i uslova primene.

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije navedene u tabeli su primećene tokom kliničkih studija i tokom postmarketinškog praćenja. Navedene su po klasama sistema organa i učestalosti javljanja i to na sledeći način: veoma česte ( $\geq 1/10$ ), česte ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremene ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retke ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retke ( $< 1/10000$ ), nepoznate učestalosti (učestalost ne može da se proceni na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake grupe, neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti.

<b>Klasifikacija sistema organa</b>	<b>MedDRA preporučeni termini</b>
Infekcije i infestacije	<i>Povremene:</i> kandidijaza, gljivična infekcija uha, kontralateralni otitis media
Poremećaji nervnog sistema	<i>Česte:</i> disgeuzija <i>Povremene:</i> parestezija (peckanje u ušima), vrtoglavica, glavobolja, plač
Poremećaji uha i labirinta	<i>Česte:</i> bol u uhu, neprijatnost u uhu, pruritus u uhu <i>Povremene:</i> poremećaj sluha, tinitus, otoreja, kongestija uha, poremećaj bubne opne, oticanje ušne školjke
Vaskularni poremećaji	<i>Povremene:</i> crvenilo
Gastrointestinalni poremećaji	<i>Povremene:</i> povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Povremene:</i> ljuštenje kože, eritematozni osip, osip, granulaciono tkivo
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	<i>Povremene:</i> razdražljivost, zamor
Ispitivanja	<i>Povremene:</i> ostaci leka
Povrede, trovanja i komplikacije usled operacija	<i>Povremene:</i> okluzija implanta (opstrukcija ventilacione cevčice)
Poremećaji imunskog sistema	<i>Povremene:</i> alergijske reakcije

##### Opis odabranih neželjenih reakcija

Ozbiljne reakcije preosetljivosti (anafilačke), povremeno sa fatalnim ishodom su prijavljene kod pacijenata koji su primali sistemske hinolone, ponekad i nakon prve doze. Neke reakcije su bile praćene kardiovaskularnim kolapsom, gubitkom svesti, angioedemom (uključujući edem laringsa, faringosa i lica), opstrukcijom disajnih puteva, dispneom, urtikarijom i svrabom. Kod pacijenata koji su primali sistemske fluorohinolone prijavljene su rupture ramena, šake, Ahilove i drugih tetiva, koje su zahtevale hiruršku intervenciju ili dovele do dugotrajne nesposobnosti. Studije i postmarketinško iskustvo u primeni fluorohinolona ukazuju da je rizik od ovakvih ruptura povećan kod pacijenata koji primenjuju kortikosteroide, posebno gerijatrijskih pacijenata i kod zglobova koji se nalaze pod velikim pritiskom, kao što je Ahilova tetiva. Do sada, klinički i postmarketinški podaci nisu pokazali povezanost između aurikularne primene ciprofloksacina i ovih neželjenih reakcija muskuloskeletalnog i vezivnog tkiva.

##### Pedijatrijska populacija

Dokazano je da je CETRAXAL plus bezbedan za primenu kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 meseci i starijih.

## Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **4.9. Predoziranje**

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja.

Budući da su nakon primene u uho nivoi leka u plazmi zanemarljivi, malo je verovatno da će lokalno primenjen ciprofloksacin i fluocinolonacetonid ispoljiti sistemski značajne efekte. Malo je verovatno da se javi akutno predoziranje, ipak, u slučaju hroničnog predoziranja ili zloupotrebe, može da se javi hiperkortizolizam.

Mali kapacitet ušnog kanala praktično sprečava predoziranje leka koji se primenjuje u uho. Međutim, oralna primena leka CETRAXAL plus koja bi dovela do predoziranja ili dugotrajna primena u uvo mogu da izazovu supresiju hipotalamusno-hipofizno-nadbubrežne (HPA) osovine. Iako usporavanje rasta kod dece i/ili supresija koncentracija kortizola u plazmi mogu da budu izraženiji nakon značajnog predoziranja ili produžene terapije lekom CETRAXAL plus (npr. nekoliko meseci), ovi efekti su prolazni (nekoliko dana ili nedelja) i stanje se lako vraća u normalu bez trajnih posledica.

Ukoliko dođe do slučajnog gutanja leka, terapija bi podrazumevala pražnjenje želuca izazivanjem povraćanja ili ispiranjem želuca, primenu aktivnog uglja i antacida koji sadrže magnezijum ili kalcijum.

Dalje praćenje treba sprovesti u skladu sa kliničkom indikacijom ili smernicama nacionalnog centra za trovanje, ako je potrebno.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Lekovi za uho (otologici), kortikosteroidi i antiinfektivi u kombinaciji  
**ATC šifra:** S02CA05

#### **Fluocinolonacetonid**

Fluocinolonacetonid je sintetski fluorovani kortikosteroid koji ima antiinflamatorna, antipruritička i vazokonstriktivna svojstva. Rani antiinflamatorni efekti lokalno primenjenih kortikosteroida podrazumevaju inhibiciju kretanja i aktivnosti makrofaga i leukocita u području sa zapaljenjskim procesom, izmenom vaskularne dilatiranosti i permeabilnosti. Kasniji inflamatorni procesi kao što su stvaranje kapilara, deponovanje kolagena i formiranje keloida (ožiljaka) se takođe inhibiraju kortikosteroidima.

#### **Ciprofloksacin**

##### Mehanizam dejstva

Kao antibiotik iz glupe fluorohinolona, ciprofloksacin ispoljava baktericidno dejstvo tako što inhibira i topoizomerazu II (DNK girazu) i topoizomerazu IV, koje su potrebne za replikaciju, transkripciju, reparaciju i rekombinaciju bakterijske DNK.

### Mehanizam rezistencije

Mutacija gena koji kodiraju ciljna mesta delovanja ciprofloksacina (gyr A, gyrN, parC, parE), predstavljaju glavni mehanizam rezistencije *P.aeruginosa* na ciprofloksacin. Drugi opisan mehanizam rezistencije je prekomerna ekspresija efluks pumpi, posebno Mex gena (Multiple Efflux). Pojedinačne mutacije ne moraju dovesti do kliničke rezistencije, ali višestruke mutacije generalno dovode do kliničke rezistencije. Bez obzira, visoke koncentracije antibiotika, kod lokalne primene, su uvek dosta iznad minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) za date organizme. Na taj način se pojava bakterijske rezistencije svodi na izuzetno malu verovatnoću. Rezistencija se javlja značajno ređe kod lokalne nego kod sistemske primene antibiotika.

### Granične vrednosti

Kod većine lekova za lokalnu primenu farmakološki podaci su ograničeni, a podaci koji povezuju lečenje i ishode ne postoje. Zbog toga EUCAST predlaže da se koriste vrednosti epidemioloških preseka (ECOFFs) za osetljivost lekova za lokalnu primenu.

EUCAST kliničke granične vrednosti za ciprofloksacin (Tabela v.5, validna od 1.1.2015.)

Mikroorganizmi	Osetljivi (S)	Rezistentni (R)
<i>Staphylococcus species</i>	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R \geq 1 \text{ mg/L}$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$S \leq 0,125 \text{ mg/L}$	$R \geq 2 \text{ mg/L}$
<i>Haemophilus influenzae</i> i <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R \geq 0,5 \text{ mg/L}$
<i>Pseudomonas species</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R \geq 1 \text{ mg/L}$

Prevalenca stečene rezistencije može varirati u zavisnosti od geografskog područja i vremenskih uslova za pojedine vrste, pa su poželjni lokalni podaci o rezistenciji, posebno u slučaju teških infekcija. Navedene informacije pružaju približnu orijentaciju o verovatnoći da je mikroorganizam osetljiv na ovaj antibiotik.

U sledećim tabelama prikazani su mikroorganizmi čiji se model rezistencije razlikuje u EU:

### **Akutni Otitis Media sa ugrađenim ventilacionim cevčicama (AOMT)**

UOBIČAJENO OSETLJIVI SOJEVI
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi: <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilin-osetljiv) <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi: <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
SOJEVI KOD KOJIH STEČENA REZISTENCIJA MOŽE DA PREDSTAVLJA PROBLEM
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi: <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilin-rezistentni)

### **Akutni Otitis Externa (AOE)**

UOBIČAJENO OSETLJIVI SOJEVI
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi: <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilin-osetljiv)
Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi:

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
SOJEVI KOD KOJIH STEČENA REZISTENCIJA MOŽE DA PREDSTAVLJA PROBLEM
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi: <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilin-rezistentni)

## 5.2. Farmakokinetički podaci

U dve studije kod pacijenata sa akutnim otitis media sa ugrađenim ventilacionim cevčicama su uzeti uzorci krvi da bi se utvrdili nivoi ciprofloksacina i/ili fluocinololacetona u plazmi. Farmakokinetička analiza je pokazala da u uzorcima nema aktivnih supstanci u plazmi ili je njihov nivo zanemarljiv, što ukazuje na to da lokalna primena leka CETRAXAL plus ne izaziva farmakokinetički ili klinički značajne sistemske nivoe ciprofloksacina i/ili fluocinololacetona.

## 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksičnost ciprofloksacina je detaljno proučavana. Studije na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektno štetne efekte u pogledu reproduktivne toksičnosti. Neželjeni efekti na centralni nervni sistem i potencijalno oštećenje hrskavice i tetiva opisani su u pretkliničkim studijama kod ljudi. Kod mladunaca životinja koje su bile izložene hinolonima pre i posle rođenja, primećen je uticaj na nezrelost hrskavice. Međutim, ovi toksični efekti su primećeni nakon oralne i i.v. primene pri dozama koje ne mogu da se postignu nakon primene u uho.

Budući da nisu primećeni značajni znaci ototoksičnosti nakon primene leka CETRAXAL plus u uho tokom 28 dana kod zamoraca, lokalna primena ovog leka u uho se smatra bezbednom i ne postoji rizik od gubitka sluha usled kliničke primene leka.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Metilparahidroksibenzoat (E218);  
 Propilparahidroksibenzoat (E216);  
 Povidon (K-90-F);  
 Dietilenglikolmonoetiletar;  
 Glycereth-26 (smeša glicerola i etilenoksida);  
 1N hlorovodonična kiselina i/ili 1N natrijum hidroksid (za podešavanje pH vrednosti);  
 Voda, prečišćena.

### 6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

### 6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 1 mesec.

### 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

Za uslove čuvanja nakon otvaranja, videti odeljak 6.3.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je bočica sa kapaljkom. Bočica i kapaljka su od polietilena niske gustine (LDPE). Boca je zatvorena zatvaračem od HDPE materijala.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa kapaljkom sa 10 mL rastvora i Uputstvo za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

AMICUS SRB D.O.O.  
Milorada Jovanovića 9, Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-04418-16-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 12.02.2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Februar, 2018.