

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Cetraxal
2 mg/ml
kapi za uho, rastvor

ciprofloksacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora sadrži 2 mg ciprofloksacina u obliku ciprofloksacin-hidrohlorida.
Jedan jednodozni kontejner sadrži 0,25 mL rastvora u kome se nalazi 0,58 mg ciprofloksacin-hidrohlorida, što odgovara 0,50 mg ciprofloksacina.

Ekscipijensi su navedeni u dijelu 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

kapi za uho, rastvor.
Bistar, sterilan vodeni rastvor koji ne sadrži konzervanse.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Cetraxal, 2 mg/mL, kapi za uho, rastvor, indikovano je za liječenje akutnog zapaljenja vanjskog uha (otitis externa) kod odraslih i dece starije od 1 godine, kod kojih ne postoji oštećenje bubne opne, ukoliko je zapaljenje izazvano mikroorganizmima osjetljivim na ciprofloksacin (videti poglavlja 4,4 i 5.1).

Treba uzeti u obzir zvanične smjernice o adekvatnom korištenju antibiotika.

4.2. Doziranje i način primjene

Odrasli i djeca uzrasta 1 godine i starija

Ukapati sadržaj jednog jednodoznog kontejnera u oboljelo uho dva puta dnevno tokom 7 dana.

Pedijatrijski pacijenti mlađi od 1 godine

Sigurnost i efikasnost lijeka Cetraxal nije utvrđena kod djece mlađe od 1 godine. Ne postoje dostupni podaci. Vidjeti poglavlje 4.4.

Način primjene

- *Mjere opreza prije rukovanja i primjene lijeka:* Rastvor treba zagrijati tako što ćete jednodozni kontejner držati u ruci par minuta, kako bi se izbjegla pojava vrtoglavice, do koje može da dođe ukoliko se u ušni kanal primjeni hladan rastvor.
- Pacijent treba da legne tako da mu oboljelo uho bude okrenuto na gore, a zatim treba ukapati kapi povlačeći ušnu školjku radi lakše primjene. Pacijent u ovom položaju treba da ostane oko 5 minuta, da bi kapi lakše prodrle u uho. Po potrebi postupak ponoviti i sa drugim uhom.
- Nakon primjene treba odbaciti jednodozni kontejner, ne treba da čuvati za ponovnu primjenu.
- Ukoliko se radi lakše primjene koristi tampon za uho, prvu dozu treba udvostručiti (2 jednodozna kontejnera umjesto 1).

Pacijenti sa oslabljenom funkcijom bubrega ili jetre

Budući da je koncentracija lijeka u plazmi zanemarljiva, nije potrebno prilagođavanje doze kod ove grupe pacijenata.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ciprofloksacin ili bilo koji antibiotik iz grupe hinolonskih antibiotika, kao i na bilo koji pomoćni sastojak lijeka naveden u poglavlju 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Ovaj lijek se primjenjuje u uho, nije za oftalmološku primjenu, niti primjenu u vidu inhalacije ili injekcije.

Kod primjene lijekova u uho, potrebno je pažljivo praćenje da bi se na vrijeme utvrdilo da li je potrebna primjena drugih terapijskih mjera.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i efikasnost ovog lijeka su utvrđene u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskoj populaciji uzrasta 1 godine i starijoj. Iako postoji veoma malo podataka o pacijentima mlađim od 1 godine kod kojih je liječeno akutno zapaljenje vanjskog uha, ne postoje razlike u samom procesu bolesti kod ovih pacijenata koje bi isključile primjenu ovog lijeka kod pacijenata mlađih od 1 godine. Na osnovu veoma ograničenog broja podataka, ljekar bi trebalo da procjeni koristi terapije u odnosu na poznate i nepoznate rizike ukoliko propisuje ovaj lijek pacijentima mlađim od 1 godine.

Sigurnost i efikasnost lijeka Cetraxal nisu ispitivane u slučaju perforacije bubne opne. Stoga, Cetraxal treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata kod kojih postoji ili se sumnja na perforaciju bubne opne, kao i kod pacijenata kod kojih postoji rizik od perforacije bubne opne.

Ukoliko se pojavi osip na koži ili bilo koji drugi znak preosjetljivosti, treba odmah prekinuti sa primjenom lijeka Cetraxal. Kod nekih pacijenata koji su primali sistemske hinolone prijavljene su ozbiljne reakcije lijeka, neke i sa fatalnim ishodom, pri čemu su se neke od njih javile već nakon primjene prve doze lijeka. U slučaju pojave ozbiljne akutne reakcije preosjetljivosti može biti potrebno hitno medicinsko liječenje.

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

Ukoliko se i nakon nedjelju dana terapije neki znaci i simptomi nastave, potrebno je dodatno ispitivanje i procjena bolesti i terapije.

Kod nekih pacijenata koji su primali sistemske hinolone prijavljena je pojava umjerene ili ozbiljne osjetljivosti kože na sunce. Zbog mjesta primjene ovog lijeka, ne očekuju se fotoalergijske reakcije.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedene studije interakcije sa lijekom Cetraxal.

Budući da se nakon primjene u uho očekuje nizak nivo lijeka u plazmi, malo je verovatno da ciprofloksacin može da ima sistemske interakcije sa drugim lijekovima.

Ne preporučuje se istovremena primjena drugih lijekova u uho.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje podaci o primjeni ciprofloksacina u obliku kapi za uho kod trudnica. Postoje određeni podaci o oralnoj primjeni ciprofloksacina kod trudnica. Nakon primjene u uho nije primjećena reproduktivna toksičnost. Nakon sistemske primjene u studijama na životinjama, nisu primjećeni direktni niti indirektni štetni efekti koji se tiču reproduktivne toksičnosti (videti poglavlje 5.3).

Budući da je sistemska izloženost ciprofloksacinu nakon primjene u uho zanemarljiva, ne očekuju se štetni efekti ovog lijeka tokom trudnoće. Cetraxal može da se koristi u trudnoći.

Dojenje

Nakon sistemske primjene, ciprofloksacin se izlučuje u majčino mlijeko. Nije poznato da li se ciprofloksacin izlučuje u majčino mlijeko nakon primjene u uho. Budući da je sistemska izloženost ciprofloksacinu nakon primjene u uho kod dojilja zanemarljiva, ne očekuju se efekti na odojče. Cetraxal može da se primjenjuje tokom dojenja.

Plodnost

Studije na životinjama nakon oralne primjene ciprofloksacina ne ukazuju na uticaj ovog lijeka na plodnost.

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Cetraxal ne ispoljava ili ispoljava minimalan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

U jednom kliničkom ispitivanju Faze III učestvovalo je 319 pacijenata koji su liječeni lijekom Cetraxal.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije su: pruritus uha koji se javljao kod 0,9% pacijenata liječenih ciprofloksacinom, kao i glavobolja i bol na mjestu primjene koji su se javili kod oko 0,6% pacijenata.

Sve neželjene reakcije povezane sa primjenom lijeka su po učestalosti povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i navedene su ispod.

Poremećaji uha i labirinta

Povremeno: pruritus uha, tinitus

Poremećaji nervnog sistema

Povremeno: vrtoglavica, glavobolja

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Povremeno: dermatitis

Opšti poremećaji i poremećaji na mjestu primjene

Povremeno: bol na mjestu primjene

Kod lokalne primjene fluorohinolona veoma rijetko su primjećeni (generalizovani) osip, toksična epidermoliza, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i urtikarija.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, od velike je važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Potencijalni rizik predoziranja je zanemarljiv, budući da cijelo pakovanje lijeka sadrži ukupno 7,5 mg ciprofloksacina.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi za uho, antiinfektivni

ATC šifra: S02AA15

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.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike (FK/FD)

Nije opisan farmakodinamski odnos kod lokalne primjene. Kod farmaceutskih oblika za lokalnu primjenu, koncentracije koje se postižu *in situ* su značajno veće od koncentracija u plazmi.

Mehanizam rezistencije

In vitro rezistencija na ciprofloksacin može nastati postepeno, procesom mutacije ciljnog mjesta na DNK

girazi i topoizomerazi IV. Stepenu ukrštene rezistencije između ciprofloksacina i drugih fluorohinolona je

različito. Pojedinačne mutacije ne moraju dovesti do kliničke rezistencije, ali višestruke mutacije generalno

dovode do kliničke rezistencije na veliki broj ili sve aktivne supstance iz te grupe.

Rezistencija nastala usljed nepropustljivosti i/ili aktivnog mehanizma ispumpavanja aktivne supstance iz ćelije (efluks pumpama), može imati različiti efekat na osjetljivost na fluorohinolone, koji zavisi od fizičko-hemijskih svojstava samih fluorohinolona, ali i od afiniteta bakterijskog transportnog sistema za svaki od njih. Svi in vitro mehanizmi rezistencije su često primjećeni i kod kliničkih izolata. Mehanizmi rezistencije koji inaktiviraju druge antibiotike, kao promena propustljivosti membrane (česta kod *Pseudomonas aeruginosa*) i efluksni mehanizmi mogu uticati na osjetljivost na ciprofloksacin. Prijavljena je plazmidima posredovana rezistencija kodirana qnr-genima.

Granične vrijednosti

Kod većine lijekova za lokalnu primjenu farmakološki podaci su ograničeni, a podaci koji povezuju liječenje i ishode ne postoje. Zbog toga EUCAST predlaže da se koriste vrijednosti epidemioloških presjeka (ECOFFs) za osjetljivost lijekova za lokalnu primjenu.

Epidemiološke granične vrijednosti na osnovu EUCAST. ECOFF \leq mg/mL

- *Enterobacteriaceae* 0,125 mg/L
- *Staphylococcus* spp. 1 mg/L
- *Pseudomonas aeruginosa* 0,5 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 liječenja teških oblika infekcija. Ove informacije treba koristiti samo orijentaciono pri utvrđivanju vjerovatnoće da li je mikroorganizam osjetljiv na ovaj antibiotik.

Na osnovu raspoloživih podataka sljedeća tabela predstavlja osjetljivost glavnih patogena u okviru odobrenih indikacija na ciprofloksacin.

SOJEVI KOD KOJIH STEČENA REZISTENCIJA MOŽE DA PREDSTAVLJA PROBLEM
<i>Aerobni Gram pozitivni mikroorganizmi</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Aerobni Gram negativni mikroorganizmi</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Napomena: Kod farmaceutskih oblika za lokalnu primjenu, koncentracije koje se postižu *in situ* su značajno veće od koncentracija u plazmi. I dalje postoje nejasnoće u vezi sa kinetikom koncentracija

in situ, lokalnim fizičkim i hemijskim uslovima koji mogu da modifikuju dejstvo antibiotika i stabilnost proizvoda *in situ*.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Koncentracije ciprofloksacina u plazmi nisu mjerene nakon primjene 0,25 mL lijeka Cetraxal 0,2% (ukupna doza: 0,5 mg ciprofloksacina). Očekuje se da su sistemski nivoi u plazmi zanemarljivi ili veoma mali, mada se ne očekuje značajan sistemski prolaz ciprofloksacina u normalnim uslovima primjene. Čak i kada bi se apsorbivala cijela količina ciprofloksacina nakon primjene u oba uha (ukupna doza 1 mg), mala je vjerovatnoća da bi koncentracija lijeka u plazmi mogla da se detektuje kod ljudi uzimajući u obzir da je volumen distribucije ciprofloksacina 180 L (informacija EUCAST-a), a 5 mg/ mL granica detekcije.

5.3. Pretklinički podaci o sigurnosti lijeka

U studijama karicinogenosti i reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu pronađeni značajni nalazi. Ciprofloksacin se dobro podnosi kada se primjenjuje kako na neoštećenu tako i na kožu sa abrazijama u spoljnom ušnom kanalu.

Kod ispitivanih životinja toksičnost je primjećena samo pri dozama većim od najviše doze primjenjene u uho.

Pokazalo se da ciprofloksacin i drugi hinoloni izazivaju artropatiju nakon oralne primjene kod nezrelih životinja većine testiranih vrsta. Step en oštećenja hrskavice je zavisio od starosti, vrste i doze. Kod primjene 30 mg/kg ciprofloksacina, efekat na zglobove je bio minimalan.

Dok su kod nekih mladunaca zglobovi osjetljivi na degenerativne uticaje fluorohinolona (najviše kod pasa), mladunci zamoraca kod kojih je ciprofloksacin primjenjivan u srednje uho u trajanju od mjesec dana, nisu ispoljili strukturne ni funkcionalne promjene kohlearnih ćelija niti lezije na slušnim košćicama povezane sa primjenom lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Povidon-K-90-F (E1201).

Glicerol (E422)

Prečišćena voda

Natrijum-hidroksid (E524) i mliječna kiselina (za podešavanje pH vrednosti).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

Nakon otvaranja jednodoznog kontejner, sadržaj treba iskoristiti odmah. Neiskorištenu količinu lijeka treba odmah odbaciti.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja kesice: 8 dana.

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C. Čuvati u originalnom pakovanju zbog zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: jednodozni kontejner od polietilena male gustine (LDPE) sa 0,25 mL rastvora. 15 jednodoznih kontejnera je upakovano u kesicu od aluminijumske folije zbog zaštite.

Vanjsko pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu kesicu od aluminijumske folije sa 15 jednodoznih kontejnera i Uputstvo za lijek.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Neupotrebljeni lijek i otpadni materijal se uništava u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA I NOSIOCA DOZVOLE

Proizvođač (administrativno sjedište) i proizvođač gotovog lijeka:

Laboratories SALVAT, S.A

C/Gall 30-36, 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, Španija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet:

Amicus Pharma d.o.o.

Fra Anđela Zvizdovića 1, 71000 Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Cetralax 2 mg/ml kapi za uho, rastvor, 15 x 0,25 ml: 04-07.3-1-817/18 od 07.05.2019.