

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cetraxal, 2 mg/ml, krople do uszu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 2 mg cyprofloksacyny w postaci chlorowodoru.
W każdej ampułce znajduje się 0,25 ml roztworu, który zawiera 0,58 mg jednowodnego chlorowodoru cyprofloksacyny co odpowiada 0,50 mg cyprofloksacyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do uszu, roztwór

Przejrzysty, sterylny, nie zawierający środków konserwujących roztwór wodny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Cetraxal wskazany jest przy leczeniu ostrego zapalenia ucha zewnętrznego u dorosłych i dzieci powyżej 1 roku u których błona bębenkowa jest nieuszkodzona, wywołanego przez mikroorganizmy wrażliwe na działanie cyprofloksacyny (patrz punkt 4.4 oraz 5.1).

Należy dokładnie przeanalizować oficjalne informacje dotyczące prawidłowego zastosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli i dzieci w wieku jednego roku oraz starsze

Zakraplać zawartość pojedynczej ampułki do chorego ucha dwa razy dziennie przez siedem dni.

Dzieci i młodzież w wieku poniżej jednego roku

Bezpieczeństwo oraz skuteczność stosowania produktu Cetraxal u dzieci w wieku poniżej 1 roku nie zostały ustalone. Brak jest danych w tym zakresie. Patrz punkt 4.4.

Instrukcje prawidłowego zastosowania produktu:

- Roztwór należy ogrzać, trzymając ampułkę w dłoniach przez kilka minut, w celu uniknięcia zawrotów głowy, które mogą wystąpić w wyniku zakroplenia zimnego roztworu do przewodu słuchowego.
- Pacjent powinien znajdować się w pozycji leżącej z chorym uchem skierowanym ku górze, a następnie należy wkroplić krople, pociągając równocześnie kilkakrotnie za małżowinę uszną. W takiej pozycji należy pozostać przez około 5 minut w celu ułatwienia kroplom penetracji w głąb ucha. W razie potrzeby należy powtórzyć procedurę w przypadku drugiego ucha.
- Pacjent powinien zostać poinformowany o konieczności wyrzucenia opakowania jednodawkowego po zastosowaniu produktu oraz nie przechowywaniu go do ponownego użycia.
- W przypadku zastosowania setonu/tamponu w celu ułatwienia podania produktu, pierwsza dawka powinna zostać podwojona (2 ampułki zamiast 1).

Zaburzenia czynności nerek / wątroby

Ponieważ oczekuje się, że wartość stężenia produktu w osoczu krwi jest niewykrywalna, u pacjentów z tymi zaburzeniami nie jest konieczne zmniejszenie dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną cyprofloksacynę lub inną substancję z grupy chinolonowych leków przeciwbakteryjnych, bądź na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w pkt 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niniejszy produkt leczniczy przeznaczony jest do podawania do ucha, nie zaś do podawania do oka, inhalacji czy wstrzykiwania.

W czasie stosowania Cetraxal monitoring medyczny jest wymagany, aby móc możliwie szybko zastosować inny sposób leczenia.

Bezpieczeństwo u dzieci

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu ustalono na podstawie kontrolowanych badań klinicznych wykonanych u dzieci w wieku 1 roku i starszych. Chociaż dane na temat leczenia dzieci poniżej 1 roku życia z powodu ostrego zapalenia ucha zewnętrznego są bardzo ograniczone, nie istnieją różnice w przebiegu samej choroby w tej populacji pacjentów, które uniemożliwiają korzystanie z tego produktu w wieku poniżej 1 roku. Opierając się na bardzo ograniczonych danych, lekarz przepisując ten produkt leczniczy pacjentom w wieku poniżej 1 roku powinien rozważyć korzyści ze stosowania oraz znane i być może nieznane zagrożenia.

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Cetraxal nie zostały przebadane u pacjentów z perforacją błony bębenkowej. Z tego względu Cetraxal należy stosować z ostrożnością u pacjentów, u których rozpoznano lub zachodzi podejrzenie perforacji bądź u których zachodzi ryzyko wystąpienia perforacji błony bębenkowej.

Cetraxal należy odstawić po pierwszym wystąpieniu wysypki na skórze bądź wystąpieniu jakiegokolwiek innego objawu nadwrażliwości. Poważne a czasami prowadzące do śmierci, reakcje związane z nadwrażliwością (reakcje anafilaktyczne), niektóre po podaniu pierwszej dawki, zaobserwowano u pacjentów przyjmujących chinolony podawane ogólnoustrojowo. Poważne, ostre reakcje związane z nadwrażliwością wymagają podjęcia natychmiastowego leczenia doraźnego.

Podobnie jak w przypadku każdego antybiotyku, zastosowanie tego produktu może skutkować nadmiernym wzrostem organizmów niewrażliwych, włącznie ze szczepami bakteryjnymi, drożdżami i grzybami. Jeżeli dojdzie do nadkażenia, należy rozpocząć odpowiednie leczenie.

Jeżeli po tygodniu leczenia niektóre z objawów przedmiotowych lub podmiotowych nadal się utrzymują, zalecane jest przeprowadzenie dodatkowego badania w celu ponownej oceny choroby oraz metody jej leczenia.

Niektórzy pacjenci przyjmujący chinolony podawane ogólnoustrojowo wykazywali wrażliwość skóry na słońce na poziomie od umiarkowanej do ostrej. Przez wzgląd na miejsce podawania produktu, mało prawdopodobne jest wywoływanie reakcji fotoalergiczych przez ten produkt.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono konkretnych badań w zakresie interakcji produktu Cetraxal z innymi produktami leczniczymi.

Ze względu na przewidywane niskie stężenie produktu w osoczu krwi po podaniu do ucha, mało prawdopodobne jest aby cyprofloksacyna wchodziła w ogólnoustrojowe interakcje z innymi produktami leczniczymi.

Nie zaleca się stosowania innych produktów do ucha równocześnie z tym produktem leczniczym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania roztworu cyprofloksacyny 0,2% do uszu u kobiet w ciąży. Istnieje umiarkowana liczba danych dotyczących zastosowania doustnego cyprofloksacyny u kobiet w ciąży. Nie wykazano toksycznego wpływu na rozród po zastosowaniu produktu do uszu. Niemniej, po ekspozycji ogólnoustrojowej, badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego toksycznego wpływu na rozród (patrz punkt 5.3).

Ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na cyprofloksacynę jest mało znacząca po podaniu produktu do uszu, nie przewiduje się żadnego wpływu na ciążę. Cetraxal może być stosowany w czasie ciąży.

Laktacja

Cyprofloksacyna jest wydzielana do mleka ludzkiego po zastosowaniu ogólnoustrojowym. Nie wiadomo, czy cyprofloksacyna wydzielana jest do mleka ludzkiego po podaniu do uszu. Nie przewiduje się żadnego wpływu na noworodki karmione piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na cyprofloksacynę u kobiety karmiącej piersią jest nieistotna. Cetraxal może być stosowany w okresie karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach którym doustnie podawano cyprofloksacynę nie wykazują żadnego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Cetraxal nie wywiera żadnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W Fazie III badań klinicznych, całkowita liczba 319 pacjentów leczona była produktem Cetraxal.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmują: swędzenie ucha występujące u 0,9% pacjentów leczonych cyprofloksacyną, a także bóle głowy i ból w miejscu zastosowania produktu, obydwa występujące u około 0,6% pacjentów.

Wszelkie działania niepożądane związane z leczeniem występują niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i zostały wymienione poniżej.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: swędzenie ucha, brzęczenie w uszach

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: zawroty głowy, ból głowy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: zapalenie skóry

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: ból w miejscu zastosowania produktu

Przy miejscowym zastosowaniu fluorochinolonów bardzo rzadko występują: (ogólna) wysypka, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, a także pokrzywka.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa telefon: (+48 22) 49-21-301, Faks: (+48 22) 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Potencjalne ryzyko przedawkowania w przypadku tego jednodawkowego produktu jest znikome, ponieważ całkowita zawartość cyprofloksacyny wynosi 7,5 mg na opakowanie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Narządy wzroku i słuchu. Leki otologiczne. Leki przeciwwązkażne.
Kod ATC: S02AA15

Mechanizm działania

Działanie bakteriobójcze cyprofloksacyny, jako fluorochinolowego leku przeciwbakteryjnego, wynika z hamowania zarówno topoizomerazy typu II (gyrazy DNA), jak i topoizomerazy IV, koniecznych do replikacji, transkrypcji, naprawy i rekombinacji DNA bakterii.

Zależności farmakokinetyczne/farmakodynamiczne

Nie opisano żadnych zależności farmakodynamicznych w przypadku miejscowego podania produktu. W przypadku stosowanych miejscowo postaci farmaceutycznych, stężenia uzyskane w warunkach *in situ* są znacznie wyższe niż stężenia w osoczu krwi.

Mechanizm powstawania oporności

W warunkach *in vitro* oporność na cyprofloksacynę może rozwinąć się w wyniku stopniowego procesu polegającego na mutacjach miejsc docelowych działania zarówno w odniesieniu do gyrazy DNA jak i topoizomerazy IV. Stopień oporności krzyżowej pomiędzy cyprofloksacyną a innymi fluorochinolonami wykazuje zmienność. Pojedyncze mutacje nie muszą prowadzić do wystąpienia oporności klinicznej, ale wielokrotne mutacje zwykle powodują oporność kliniczną na wiele lub na wszystkie substancje czynne z danej grupy.

Mechanizmy oporności polegające na nieprzepuszczalności błony komórkowej i/lub aktywnym wypompowywaniu substancji czynnej z komórki, mogą mieć zmienny wpływ na wrażliwość na fluorochinolony, co zależy od właściwości fizykochemicznych poszczególnych substancji czynnych z danej grupy i powinowactwa układów transportujących dla każdej z substancji czynnych. Wszystkie mechanizmy oporności *in vitro* występują powszechnie w izolatach klinicznych. Mechanizmy oporności, które inaktywują inne antybiotyki, takie jak zaburzenia barier przepuszczalności (częste np. u *Pseudomonas aeruginosa*) oraz mechanizmy usuwania z komórki, mogą wpływać na wrażliwość bakterii na cyprofloksacynę.

Zaobserwowano oporność plazmidową kodowaną przez geny qnr.

Wartości graniczne

Dla większości środków stosowanych miejscowo dane farmakologiczne są ograniczone, brak jest również danych pozwalających na interpretację wyników. Z tego powodu Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości EUCAST) proponuje stosowanie epidemiologicznych wartości odcięcia (ang. Epidemiological cut-off values - ECOFFs) jako wskaźnika wrażliwości na leki stosowane miejscowo.

Epidemiologiczne wartości punktu odcięcia według EUCAST.

ECOFF wynoszą odpowiednio \leq mg / ml

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

Częstość występowania oporności może być różna w zależności od rejonu geograficznego i czasu wyizolowania danego drobnoustroju. Należy brać pod uwagę lokalne dane dotyczące oporności, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. Są to jedynie przybliżone orientacyjne informacje dotyczące prawdopodobieństwa wrażliwości drobnoustrojów na ten antybiotyk.

W oparciu o aktualne dane, poniższa tabela przedstawia wrażliwość głównych patogenów chorobotwórczych na cyprofloksacynę w odniesieniu do zatwierdzonego wskazania do stosowania.

<i>GATUNKI, DLA KTÓRYCH NABYTA OPORNOŚĆ MOŻE STANOWIĆ PROBLEM</i>
<u><i>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</i></u> <i>Staphylococcus aureus</i>
<u><i>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</i></u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

W przypadku stosowanych miejscowo postaci farmaceutycznych, stężenia uzyskane w warunkach *in situ* są znacznie wyższe niż stężenia w osoczu krwi. Pozostają pewne wątpliwości co do kinetyki stężeń *in situ*, lokalnych warunków fizycznych i chemicznych, które mogą zmieniać działanie antybiotyku oraz stabilność produktu w warunkach *in situ*.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dokonywano pomiarów stężeń cyprofloksacyny w osoczu po podaniu 0,25 ml produktu Cetraxal 0,2% (całkowita dawka: 0,5 mg cyprofloksacyny). Przewiduje się, że ogólnoustrojowy poziom w osoczu krwi będzie niewykrywalny lub bardzo niski. W normalnych warunkach stosowania nie przewiduje się żadnego ogólnoustrojowego przenikania cyprofloksacyny. Nawet jeżeli cała ilość cyprofloksacyny zostałaaby wchłonięta po obustronnym podaniu produktu do uszu (1 mg dawki całkowitej) wątpliwe jest, aby u człowieka wystąpiło wykrywalne stężenie tego produktu w osoczu krwi, biorąc pod uwagę 180 l jako objętość dystrybucji cyprofloksacyny (informacje EUCAST) oraz 5 ng/ml jako granica wykrywalności.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie odnotowano żadnych znaczących wyników badań w zakresie działania rakotwórczego czy też toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój. Cyprofloksacyna jest dobrze tolerowana w przypadku stosowania jej do zewnętrznego przewodu słuchowego.

W przypadku zwierząt poddanych badaniom, toksyczność zaobserwowano wyłącznie przy dawkach znajdujących się dużo powyżej w stosunku do najwyższej dawki stosowanej do ucha.

Wykazano, że cyprofloksacyna oraz inne chinolony powodują artropatię u niedojrzałych zwierząt większości gatunków, na których przeprowadzono badania, po doustnym podaniu leku. Zakres uszkodzenia chrząstki stawowej wahał się w zależności od wieku, gatunku oraz dawki. W przypadku podania 30 mg/kg cyprofloksacyny wpływ na stawy był minimalny.

Podczas, gdy stawy niektórych gatunków niedojrzałych zwierząt (szczególnie psów), są wrażliwe są na degeneracyjny wpływ fluorochinolonów, młode dorosłe osobniki świnki morskiej, którym podano dawkę cyprofloksacyny do ucha środkowego przez jeden miesiąc nie wykazywały żadnych powiązanych z lekiem zmian strukturalnych czy funkcjonalnych w odniesieniu do komórek rzęsatych ślimaka ani też żadnych zmian w kosteczkach słuchowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon K-90-F (E1201).
Glicerol E (422)
Woda oczyszczona
Sodu wodorotlenek (E 524)
Kwas mlekowy (E270) do ustalenia pH

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Zawartość ampułki powinna zostać użyta natychmiast po otwarciu ampułki. Wszelką niewykorzystaną zawartość ampułki należy wyrzucić.

Okres trwałości po pierwszym otwarciu saszetki: 8 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roztwór 0,2 % znajduje się w uformowanej ampułce wykonanej z polietylenu o małej gęstości. W każdej ampułce znajduje się 0,25 ml roztworu kropli. W celu ochrony, ampułki zapakowane są w saszetki wykonane z folii aluminiowej. Saszetka zawiera 15 ampulek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

TACTICA Pharmaceuticals Sp. z o.o.
ul. Bankowa 4, 44-100 Gliwice

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20161

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

23.05.2012 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO