

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
10.12.2020 № 2854
Реєстраційне посвідчення
№ UA/9804/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Цетраксал Плюс
Cetraxal® plus

Склад:

діючі речовини: ciprofloxacin; fluocinolon acetone;

1 мл містить ципрофлоксацину 3 мг (у вигляді ципрофлоксацину гідрохлориду моногідрату 3,49 мг), флуоцинолону ацетоніду 0,25 мг;

допоміжні речовини: метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (Е 216), повідон, діетиленгліколю моноетиловий ефір, гліцерет-26, кислота хлористоводнева розведена (доведення до рН 4,6 – 4,7), вода очищена.

Лікарська форма. Краплі вушні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що діють на органи чуття. Препарати, що застосовуються в отології. Комбіновані препарати, що містять кортикостероїди та протимікробні засоби. Флуоцинолону ацетонід та антимікробні засоби. Код АТХ S02C A05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Флуоцинолону ацетонід є синтетичним фторованим кортикостероїдом, що чинить виражену протизапальну, протисвербіжну і судинозвужувальну дію. Механізм ранньої протизапальної дії топічних кортикостероїдів включає гальмування міграції макрофагів і лейкоцитів у ділянку запалення шляхом звуження та зменшення проникності судин. Подальші етапи запальних процесів, такі як капілярна проліферація, вироблення колагену і формування келоїдних рубців, також пригнічуються кортикостероїдами.

Ципрофлоксацин – протимікробний препарат широкого спектра дії групи фторхінолонів. Механізм антибактеріальної дії обумовлений здатністю ципрофлоксацину пригнічувати топоізомеразу II типу (ДНК-гіразу) та топоізомеразу IV – ферменти, необхідні для реплікації, транскрипції, репарації та рекомбінації ДНК бактерій.

Основним механізмом резистентності *Pseudomonas aeruginosa* до ципрофлоксацину є мутація в генах, які кодують метаантибіотик (gyr A, gyrN, parC, parE). Інший описаний механізм резистентності являє собою гіперекспресію ефлюксних насосів, що витісняють антибіотик з бактерій, зокрема, гена Mex (Multiple EffluX). Окремі мутації не обов'язково призводять до формування клінічної резистентності, але багатоступеневі мутації звичайно призводять до клінічної резистентності до ципрофлоксацину.

Однак концентрація антибіотика після місцевого лікування завжди помітно вища мінімальної інгібуючої концентрації відповідних організмів.

Це ставить під сумнів виникнення бактеріальної резистентності. Можливість виникнення резистентності мікроорганізмів до препарату зведена до мінімуму при місцевому лікуванні порівняно із системним.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Граничні значення

Для більшості місцевих препаратів існують обмежені фармакологічні дані та відсутні дані, що стосуються результатів лікування. З цієї причини EUCAST пропонує, щоб епідеміологічні граничні значення (ECOFFs) використовувались для визначення чутливості до місцевих препаратів.

Граничні значення EUCAST для ципрофлоксацину

Мікроорганізми	Чутливі (S)	Резистентні (R)
<i>Staphylococcus species</i>	$S \leq 1$ мг/л	$R \geq 1$ мг/л
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$S \leq 0,125$ мг/л	$R \geq 2$ мг/л
<i>Haemophilus influenzae</i> і <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5$ мг/л	$R \geq 0,5$ мг/л
<i>Pseudomonas species</i>	$S \leq 0,5$ мг/л	$R \geq 1$ мг/л

Нижче представлено рівні антибактеріальної резистентності для деяких мікроорганізмів (за даними, отриманими в ЕС).

Зазвичай чутливі види

Аеробні грамнегативні мікроорганізми:

Proteus vulgaris.

Види, для яких набута резистентність може бути проблемою

Аеробні грампозитивні мікроорганізми:

*Staphylococcus aureus**

Аеробні грамнегативні мікроорганізми:

Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*

Резистентні види

Аеробні грампозитивні мікроорганізми:

Enterococcus faecalis.

**Staphylococcus aureus*, резистентний до метициліну (метицилінорезистентний золотистий стафілокок), вважається резистентним до ципрофлоксацину.

Доклінічні дані з безпеки. Була вивчена ототоксичність ципрофлоксацину на піддослідних тваринах за допомогою місцевого введення у вуха або інтраперитонеально. Ні в одному із проведених досліджень, в яких оцінювалися можливі гістологічні зміни внутрішнього вуха, не було отримано результатів, які б свідчили про ототоксичність ципрофлоксацину.

Фармакокінетика. Зразки крові були взяті в двох дослідженнях АОМТ для визначення в плазмі рівня ципрофлоксацину та/або флуоцинолону ацетоніду. Фармакокінетичний аналіз не показав або показав незначний рівень активних речовин в плазмі крові, що свідчить про те, що місцеве застосування препарату Цетраксал Плюс у вуха навряд чи призведе до фармакокінетичного або клінічно значимого системного рівня ципрофлоксацину та/або флуоцинолону ацетоніду.

Клінічні характеристики.

Показання.

Цетраксал Плюс призначають дорослим та дітям віком від 6 місяців у разі інфекцій, викликаних чутливими до ципрофлоксацину мікроорганізмами, що спричинили:

- гострий зовнішній отит;
- гострий середній отит у пацієнтів з тимпаностомічними трубками.

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних препаратів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до флуоцинолону, ципрофлоксацину або інших хінолонів, або до інших компонентів препарату.

Вірусні інфекції зовнішнього слухового проходу, включаючи вітряну віспу, простий герпес та грибкові інфекції вуха.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії Цетраксалу Плюс з іншими лікарськими засобами не проводилися. Однак з урахуванням прогнозовано низького рівня в плазмі після введення препарату у вуха, малоймовірно, що

узгоджено з матеріалами
реєстраційного доষе

ципрофлоксацин або флуоцинолон викликав би клінічно значущі системні взаємодії з іншими лікарськими засобами.

Було продемонстровано, що системне введення деяких хінолонів посилює ефекти перорального антикоагулянту варфарину та його похідних, а також пов'язане із тимчасовим підвищенням вмісту креатиніну в сироватці крові у пацієнтів, які одержують одночасно циклоспорин.

Було продемонстровано, що пероральний прийом ципрофлоксацину інгібує цитохроми P450 CYP1A2 і CYP3A4, а також змінює метаболізм сполук метилксантину (кофеїн, теофілін). Після місцевого застосування препарату Цетраксал Плюс концентрація ципрофлоксацину в плазмі крові низька і мало ймовірно, щоб взаємодія, що включає вплив P450 на метаболізм Цетраксалу Плюс та супутніх лікарських засобів, призведе до клінічно значимих змін рівня метилксантину в плазмі крові.

Не рекомендується одночасне застосування в слуховий прохід з іншими лікарськими засобами. Якщо необхідно ввести більше ніж один препарат в слуховий прохід, рекомендується вводити їх через певний проміжок часу.

Особливості застосування.

Цей лікарський засіб призначений для застосування у вухо і не призначений для офтальмологічного використання, інгаляцій або ін'єкції. Цей лікарський засіб не повинен ні прийматися всередину, ні вводитися у вигляді ін'єкції.

Якщо оторея зберігається після повного курсу терапії або якщо впродовж двох місяців виникають два або більше епізоди отореї, слід рекомендувати подальшу оцінку користі, яка повинна бути вища за можливий ризик, щоб виключити такі основні захворювання, як холестеатома, чужорідне тіло або пухлина. Якщо після лікування деякі симптоми зберігаються, рекомендується провести подальшу оцінку захворювання та лікування.

Слід припинити прийом Цетраксалу Плюс при першій появі висипу або інших ознак гіперчутливості.

У пацієнтів, які отримують системні хінолони, були зареєстровані серйозні реакції, а іноді і летальні реакції гіперчутливості (анафілактичні), деякі – після першої дози. Серйозні гострі реакції гіперчутливості можуть вимагати негайного надання невідкладної допомоги.

Як і при прийомі інших антибіотиків, застосування даного препарату може призвести до поширення мікроорганізмів, які до них не є чутливими, у тому числі штамів бактерій, дріжджів та грибів. Якщо виникає суперінфекція, необхідно вжити відповідних заходів.

Деякі пацієнти, які приймають системні хінолони, продемонстрували чутливість шкіри – від помірної до тяжкої – при контакті з сонцем. Зважаючи на місце, в яке вводять цей препарат, мало ймовірно, що його застосування може викликати реакції фоточутливості.

Кортикостероїди можуть знизити стійкість до бактеріальних, вірусних або грибкових інфекцій і сприяти їхньому розвитку, а також замаскувати клінічні ознаки інфекції, що може ускладнити виявлення неефективності антибіотика або пригнічувати реакції гіперчутливості до складових препарату.

Цетраксал Плюс може викликати алергічні реакції (можливо, відстрочені), оскільки він містить метилпарагідроксибензоат і пропілпарагідроксибензоат.

Порушення з боку зору

Під час застосування системних або місцевих кортикостероїдів можливі випадки розладів зору. Якщо у пацієнта спостерігаються такі симптоми, як затуманення зору або інші розлади зору, йому потрібно звернутися до лікаря-офтальмолога для встановлення можливих причин, серед яких можуть бути катаракта, глаукома або рідкісні захворювання, такі як центральна серозна хоріоретинопатія (ЦСХ), випадки якої траплялися після застосування системних або місцевих кортикостероїдів.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Цетраксал Плюс дітям віком до 6 місяців не були встановлені.

У виняткових випадках Цетраксал Плюс можна застосовувати цій педіатричній групі пацієнтів після ретельної оцінки користі/ризиків лікарем, який призначає цей препарат, з урахуванням того, що, незважаючи на відсутність відомих проблем з безпеки або відмінностей в перебігу хвороби, які б перешкоджали застосуванню препарату таким пацієнтам, клінічний досвід такого застосування є недостатнім.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Наявні дані щодо лікування ципрофлоксацином вагітних жінок не підтверджують його токсичного впливу на розвиток плода та здоров'я новонароджених. Оскільки системний вплив ципрофлоксацину буде дуже низьким, жодного впливу на плід не передбачається.

Було продемонстровано, що кортикостероїди при системному застосуванні є тератогенними для лабораторних тварин при відносно низьких дозах.

Деякі кортикостероїди продемонстрували тератогенність після застосування на шкіру у лабораторних тварин.

Відсутні відповідні та добре контрольовані дослідження за участю вагітних жінок стосовно тератогенної дії флуоцинолону ацетоніду.

Перед введенням лікарського засобу слід провести оцінку переваг лікування над можливим ризиком.

Годування груддю

Ципрофлоксацин виділяється в грудне молоко. Оскільки системний вплив ципрофлоксацину дуже низький, жодного впливу на дітей, яких годують груддю, не очікується.

Кортикостероїди, які вводяться системно, потрапляють у грудне молоко жінки і можуть впливати на розвиток дитини, втручатися у процес виробництва ендогенних кортикостероїдів або спричинити інші побічні ефекти.

Невідомо, чи може місцеве застосування кортикостероїдів спричинювати системну абсорбцію, достатню для виявлення препарату в грудному молоці.

З огляду на те, що більшість лікарських засобів виділяються з грудним молоком, слід з обережністю призначати Цетраксал плюс жінкам у період годування груддю.

Фертильність

Не було проведено жодних досліджень на тваринах для оцінки впливу лікарського засобу Цетраксал Плюс на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Немає жодних даних щодо впливу вушних крапель на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами.

З огляду на спосіб введення, умови використання та профіль безпеки Цетраксалу плюс, препарат не впливає на здатність керувати автомобілем і працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Для закапування у слуховий отвір.

Дорослі, у т.ч. пацієнти літнього віку.

Гострий зовнішній отит та гострий середній отит у пацієнтів з тимпаностомічними трубками: закачують 6–8 крапель в уражений зовнішній вушний канал кожні 12 годин впродовж 7 днів.

Відсутні загальні відмінності в безпеці та ефективності для літніх та інших дорослих пацієнтів.

Пацієнти з порушенням функції печінки/нирок.

Немає необхідності в корекції дози.

Застережні заходи, яких слід вжити перед застосуванням лікарського засобу

Рекомендується нагріти флакон перед використанням, тримаючи його в долонях протягом декількох хвилин. Це дасть змогу уникнути від почуття дискомфорту у зв'язку з потраплянням холодного розчину у вушний канал. Пацієнту необхідно нахилити голову в одну сторону так, щоб уражене вухо було зверху. Слід закапати краплі в уражене вухо і потягнути за мочку вуха кілька разів.

Пацієнтам з гострим середнім отитом з тимпаностомічними трубками необхідно 4 рази натиснути козелок (лат. tragus) всередину для полегшення проникнення крапель в середнє вухо. Це положення повинно підтримуватися впродовж приблизно 1 хвилини, щоб полегшити проникнення крапель у вухо.

Повторити дії, якщо це необхідно, для протилежного вуха.

Для запобігання забрудненню кінчика крапельниці та зменшення ризику бактеріального забруднення необхідно дотримуватися обережності і не торкатися вушної раковини або зовнішнього слухового проходу та прилеглих ділянок кінчиком крапельниці. Необхідно тримати пляшечку щільно закритою, коли вона не використовується.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Діти.

Застосування дітям віком від 6 місяців є таким самим, як і для дорослих, для обох показань.

Передозування.

Не описано жодних випадків передозування.

Через незначні рівні в плазмі, які спостерігаються після застосування у вухо, мало ймовірно, що застосований місцево ципрофлоксацин або флуоцинолону ацетонід може проявляти клінічно значущі системні ефекти. Однак у разі хронічного передозування та застосування місцево інших лікарських форм, таких як мазі, креми, можливі системні реакції, зокрема ознаки гіперкортицизму.

Обмежена утримуюча здатність вушного каналу стосовно препаратів для місцевого застосування у вушний отвір практично запобігає передозуванню при закапуванні у отвір. Однак пероральний прийом препарату Цетраксал Плюс, що спричиняє передозування, або тривала терапія захворювань вуха може призвести до пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної (HPA) осі.

Хоча у дитячій популяції зниження швидкості росту і/або пригнічення концентрації кортизолу в плазмі можуть бути більш вираженими після значного передозування або тривалої терапії (наприклад, кілька місяців) лікарським засобом Цетраксал Плюс, очікується, що ефект буде тимчасовим (від днів до тижнів) і оборотним без довготривалих наслідків.

При випадковому проковтуванні препарату необхідно промити шлунок або штучно викликати блювання, а також призначити активоване вугілля і антацидні засоби, які містять магній і кальцій.

Побічні реакції.

Побічні реакції, наведені в таблиці нижче, були виявлені в клінічних дослідженнях або за результатами постмаркетингового досвіду.

Класифікація частоти побічних реакцій: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), дуже рідко ($<1/10000$), частота невідома (не можна оцінити за наявними даними).

У межах кожної групи за частотою побічні реакції представлено в порядку зменшення серйозності.

Класи систем органів	Побічні реакції (переважний термін MedDRA)
Інфекції та інвазії	Нечасто: кандидоз, вушна грибкова інфекція, контралатеральний середній отит
Порушення з боку нервової системи	Часто: дисгезія Нечасто: парестезія (поколювання в вухах), запаморочення, головний біль, плаксивість
Порушення з боку органів слуху та лабіринту	Часто: біль у вусі, закладеність вуха, свербіж у вусі Нечасто: гіпоакузія, дзвін у вухах, оторея, вушна пробка, ураження барабанної перетинки, аурикулярний (вушний) набряк
Порушення з боку зору	Частота невідома: затуманений зір (для детальної інформації див. розділ «Особливості застосування.»)
Судинні порушення	Нечасто: припливи
Шлунково-кишкові розлади	Нечасто: блювання
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	Нечасто: лущення шкіри, еритематозні висипи, висип, грануляційна тканина
Порушення загального характеру та реакції у місці введення	Нечасто: дратівливість, втома
Дослідження	Нечасто: залишки лікарських засобів у вушному отворі
Травма, отруєння та процедурні ускладнення	Нечасто: закупорка пристрою (непрохідність)

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доषьє

	тимпаностомічної трубки)
Розлади імунної системи	<i>Нечасто:</i> алергічна реакція

Опис окремих побічних реакцій

Серйозні анафілактичні реакції підвищеної чутливості, деякі після першої дози, спостерігалися у пацієнтів, яким проводили терапію системними хінолонами. Деякі реакції супроводжувалися серцево-судинним колапсом, втратою свідомості, ангіоневротичним набряком (включаючи гортанний, глотковий або набряк обличчя), обструкцією дихальних шляхів, диспное, кропив'янкою та свербежем. У пацієнтів, які отримували системні фторхінолони, спостерігалися розриви сухожилля плеча, кисті, ахіллового сухожилля або інших сухожиль, які потребували хірургічного відновлення або призводили до тривалої недієздатності. Дослідження і постмаркетинговий досвід роботи з системними фторхінолонами вказують, що ризик виникнення таких розривів може збільшуватися у пацієнтів, які отримують кортикостероїди, особливо у пацієнтів літнього віку, та при великому навантаженні на сухожилля, включаючи ахіллове сухожилля.

На сьогодні клінічні і постмаркетингові дані не продемонстрували чіткого зв'язку між застосуванням препарату та побічними реакціями з боку скелетно-м'язової та сполучної тканин.

Педіатрична популяція

Цетраксал Плюс продемонстрував, що є безпечним для застосування пацієнтам віком від 6 місяців.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції, що виникли після реєстрації лікарського засобу, є надзвичайно важливими. Це дає змогу постійно спостерігати за балансом користь/ризик застосування лікарського засобу. Працівників системи охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 2 роки.

Після розкриття флакона препарат зберігати протягом одного місяця.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Флакон містить 10 мл розчину, 1 флакон у картонній коробці.

Несумісність. Не описано.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Лабораторія Сальват, С.А.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Галь, 30-36, 08950 Есплугес де Ллобрегат, Барселона, Іспанія.

Дата останнього перегляду.




Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє



Закончено узгодження
11.04.2010 Габріел 41