

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CETRAXAL PLUS 3/0,25 SOLUCIÓN PARA GOTAS ÓTICAS

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
CETRAXAL PLUS 3/0,25 SOLUCION PARA GOTAS OTICAS

FICHA TÉCNICA

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
31 OCT 2017	
N° Ref.:	MT 889587/17
N° Registro:	F-20638/13
Firma Profesional:	<i>[Firma]</i>

1. NOMBRE DE MEDICAMENTO

Cetraxal Plus 3 / 0,25 solución para gotas óticas

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro de solución contiene 3 mg de ciprofloxacino (como hidrocloreuro monohidrato) y 0,25 mg de acetónido de fluocinolona.

Excipientes:

~~Parahidroxibenzoato de metilo (E218) 0,6 mg por ml.~~

~~Parahidroxibenzoato de propilo (E216) 0,3 mg por ml.~~

(de acuerdo a última fórmula aprobada en el registro sanitario)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gotas óticas en solución.

Solución límpida transparente.

4. DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cetraxal Plus está indicado, en adultos y niños de 6 meses de edad y mayores, para las siguientes infecciones:

- otitis externa aguda (OEA)
- otitis media aguda en pacientes con tubos de timpanostomía (OMAT)

causadas por microorganismos sensibles a ciprofloxacino (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales referentes al uso y prescripción adecuados de antimicrobianos.

4.2 Posología y forma de administración

Vía ótica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CETRAXAL PLUS 3/0,25 SOLUCIÓN PARA GOTAS ÓTICAS

*Posología:*Adultos y pacientes de edad avanzada

Otitis externa aguda y otitis media aguda en pacientes con tubos de timpanostomía: Aplicar 6-8 gotas de solución en el conducto auditivo afectado cada 12 horas durante 7 días.

En general, no se han observado diferencias en la seguridad y eficacia entre pacientes de edad avanzada y otros pacientes adultos.

Pacientes pediátricos

La dosis en niños de 6 meses de edad y mayores es la misma que la dosis en adultos para ambas indicaciones.

Dosis en pacientes con alteración de la función hepática o renal

No es necesario un ajuste de dosis.

Instrucciones para el uso correcto del producto

Es recomendable calentar el frasco antes de su utilización manteniéndolo en la palma de la mano durante algunos minutos. Esto evitará la sensación de incomodidad cuando la solución fría entre en contacto con el oído. El paciente debe inclinar la cabeza hacia un lado, de forma que el oído afectado quede hacia arriba.

Se deben aplicar las gotas en el oído afectado.

Para los pacientes con otitis aguda externa es necesario tirar del lóbulo de la oreja varias veces.

Para los pacientes con otitis media aguda con tubos de timpanostomía, es necesario bombear el trago 4 veces, presionándolo, para facilitar la penetración de las gotas en el oído medio.

Mantener la cabeza en esta posición durante 1 minuto aproximadamente para que las gotas puedan penetrar en el conducto auditivo.

Repetir la operación, en caso necesario, en el otro oído.

Para evitar la contaminación de la punta del gotero y con el fin de limitar los riesgos de infección por bacterias, se debe tener cuidado de no tocar la oreja o el conducto auditivo externo y sus alrededores u otras superficies con la punta del frasco. Mantener el frasco bien cerrado cuando no se use. Conservar el frasco hasta la finalización del tratamiento.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al ciprofloxacino o al acetónido de fluocinolona, a otras quinolonas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Infecciones virales del conducto auditivo externo y/o medio, incluyendo infecciones por varicela y herpes simplex, e infecciones fúngicas óticas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CETRAXAL PLUS 3/0,25 SOLUCIÓN PARA GOTAS ÓTICAS

Este medicamento es sólo para uso ótico, no para uso oftálmico, inhalación o inyección. Este medicamento no debe ser ingerido ni inyectado.

Debe suspenderse Cetraxal Plus en cuanto aparezca una erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad. En pacientes tratados con quinolonas sistémicas, se han notificado reacciones graves y ocasionalmente mortales de hipersensibilidad (anafilácticas), algunas después de la primera dosis. Las reacciones de hipersensibilidad aguda pueden requerir tratamiento de emergencia inmediato.

Al igual que con otros antibióticos, el uso de este medicamento puede dar lugar a la proliferación de microorganismos que no son sensibles a los mismos, incluyendo cepas de bacterias, levaduras y hongos. Si se produjera una sobreinfección, se deben tomar las medidas apropiadas.

Si después de una semana de tratamiento algunos signos y síntomas persisten, se recomienda la realización de una nueva evaluación de la enfermedad y el tratamiento.

Algunos pacientes que toman quinolonas sistémicas han mostrado sensibilidad de moderada a severa en la piel al contacto con el sol. Debido al lugar donde se administra Cetraxal Plus, es poco probable que este producto pueda causar reacciones de fotosensibilidad.

Los corticosteroides, como el acetónido de fluocinolona, si se aplican en grandes zonas, en piel dañada o bajo vendajes oclusivos, pueden absorberse en cantidades suficientes como para causar efectos sistémicos asociados.

Algunas personas, como resultado de la absorción sistémica de esteroides tópicos, podrían experimentar manifestaciones de hipercortisolismo (síndrome de Cushing) y supresión reversible del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, que podrían conllevar insuficiencia de glucocorticosteroides. Si cualquiera de lo anterior se observa, el fármaco debería retirarse gradualmente, reduciendo la frecuencia de aplicación. La interrupción brusca del tratamiento puede provocar insuficiencia glucocorticoide.

Cetraxal Plus puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo (ver sección 4.8).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Cetraxal Plus en niños menores de 6 meses. En circunstancias excepcionales, se podría utilizar el tratamiento con Cetraxal Plus en esta subpoblación de niños después de una minuciosa evaluación de la relación beneficio-riesgo por el médico prescriptor, teniendo en cuenta que, aunque no hay problemas de seguridad conocidos o diferencias en el proceso de la enfermedad que imposibiliten el uso en estos niños, no existe suficiente experiencia clínica en estos subgrupos específicos de población pediátrica.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios de interacción con Cetraxal Plus. Sin embargo, dado el bajo nivel plasmático anticipado tras la administración por vía ótica (ver sección 5.2), es improbable que ciprofloxacino o acetónido de fluocinolona produzcan interacciones sistémicas clínicamente relevantes con otros medicamentos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CETRAXAL PLUS 3/0,25 SOLUCIÓN PARA GOTAS ÓTICAS

No se recomienda la administración concomitante con otros medicamentos por vía ótica. Si se debe administrar más de un medicamento por esta vía, es recomendable administrarlos por separado.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos disponibles sobre la administración de ciprofloxacino a mujeres embarazadas no muestran toxicidad malformativa ni feto-neonatal. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos ni indirectos sobre la reproducción. Se han observado efectos sobre el cartílago inmaduro en animales juveniles y prenatales expuestos a quinolonas, por consiguiente, no puede excluirse que el fármaco cause daño al cartílago articular en el organismo inmaduro humano o en el feto (ver sección 5.3).

Los corticosteroides han demostrado ser teratogénicos en animales de laboratorio cuando se administran por vía sistémica en dosis relativamente bajas.

Algunos corticosteroides han demostrado ser teratogénicos tras una aplicación dérmica en animales de laboratorio.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas sobre los efectos teratogénicos de acetónido de fluocinolona.

Antes de su administración debe valorarse que el beneficio derivado del tratamiento sea superior al posible riesgo.

Lactancia

Ciprofloxacino se excreta en la leche materna. Aunque no se espera una absorción sistémica significativa de ciprofloxacino después de su administración por vía ótica (ver sección 5.2), no se puede descartar la exposición del lactante a ciprofloxacino.

Los corticosteroides administrados sistémicamente aparecen en la leche materna y pueden suprimir el crecimiento, interferir con la producción endógena de corticosteroides o causar otros efectos adversos.

No se sabe si la administración tópica de corticosteroides puede dar lugar a una absorción sistémica suficiente para producir cantidades detectables en la leche humana.

Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando Cetraxal Plus se administre a una mujer lactante.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Teniendo en cuenta la vía de administración y las condiciones de uso, y considerando el perfil de seguridad de Cetraxal Plus, la influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8 Reacciones adversas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CETRAXAL PLUS 3/0,25 SOLUCIÓN PARA GOTAS ÓTICAS

Se han utilizado las siguientes terminologías (según MedDRA) a fin de clasificar la frecuencia de las reacciones adversas:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), desconocida (no pueden estimarse a partir de los datos de que se dispone).

Sistema de clasificación de órganos	Término preferido MedDRA
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes: otitis media contralateral
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: disgeusia
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes: dolor de oídos, molestia en el oído, prurito en el oído Poco frecuentes: otorrea, congestión del oído, trastorno de la membrana timpánica, hinchazón del pabellón auditivo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: erupción, exceso de tejido de granulación
Trastornos del sistema inmunitario	Frecuencia no conocida: reacciones alérgicas

~~Asimismo, se sabe que la administración de gotas óticas de ciprofloxacino, con o sin corticosteroides, puede dejar, en algunos casos, un pequeño residuo blanquecino, que no afecta a la eficacia ni a la seguridad del tratamiento.~~

<u>Sistema de clasificación de órganos</u>	<u>Término preferido MedDRA</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>	<u>Poco frecuentes: candidiasis, infección ótica micótica, otitis media contralateral</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<u>Frecuentes: disgeusia</u> <u>Poco frecuentes: parestesia (hormigueo en los oídos), mareo, cefalea, llanto.</u>
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>	<u>Frecuentes: dolor de oídos, molestia en el oído, prurito en el oído</u> <u>Poco frecuentes: hipoacusia, acúfenos, otorrea, congestión del oído, trastorno de la membrana timpánica, hinchazón del pabellón auditivo</u>
<u>Trastornos vasculares</u>	<u>Poco frecuentes: rubefacción</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Poco frecuentes: vómitos</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Poco frecuentes: exfoliación de la piel, erupción eritematosa, erupción, tejido de granulación</u>
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	<u>Poco frecuentes: irritabilidad, fatiga</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CETRAXAL PLUS 3/0,25 SOLUCIÓN PARA GOTAS ÓTICAS

<u>Exploraciones complementarias</u>	<u>Poco frecuentes: residuo de medicamento</u>
<u>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</u>	<u>Poco frecuentes: oclusión de un dispositivo (obstrucción de los tubos de timpanostomía)</u>
<u>Trastornos del sistema inmunitario</u>	<u>Frecuencia no conocida: reacciones alérgicas</u>

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y en ocasiones mortales (anafilácticas), algunas tras la administración de la primera dosis, en pacientes que recibían tratamiento con quinolonas sistémicas. Algunas reacciones fueron acompañadas por colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, angioedema (incluyendo edema laríngeo, faríngeo o facial), obstrucción de las vías respiratorias, disnea, urticaria y picor. En pacientes que recibían fluoroquinolonas sistémicas se han notificado roturas de tendones del hombro, mano o Aquiles entre otros, que requirieron reparación quirúrgica o provocaron una incapacidad prolongada. Los estudios y la experiencia postcomercialización con fluoroquinolonas sistémicas indican que el riesgo de estas roturas puede verse aumentado en pacientes que reciben corticosteroides, en especial, en pacientes de edad avanzada y en tendones sometidos a gran tensión, incluyendo el tendón de Aquiles. Hasta la fecha, los datos clínicos y de postcomercialización no han demostrado que exista una relación clara entre la administración ótica de ciprofloxacino y estas reacciones adversas del tejido conectivo y musculoesquelético.

Población pediátrica

Cetraxal Plus ha demostrado ser seguro en pacientes pediátricos de 6 meses de edad y mayores.

4.9 Sobredosis

No se dispone de datos relativos a la sobredosificación.

Debido a los insignificantes niveles plasmáticos observados tras la aplicación en el oído es poco probable que la administración tópica de ciprofloxacino o acetónido de fluocinolona produzca efectos sistémicos clínicamente significativos. Es muy poco probable que se produzca sobredosis aguda, no obstante, en el caso de sobredosis crónica o utilización inadecuada, pueden aparecer signos de hipercortisolismo (ver sección 4.8).

En caso de ingerir accidentalmente el preparado, el tratamiento incluiría vaciado gástrico mediante el vómito inducido o lavado gástrico, administración de carbón activado y antiácidos que contengan magnesio o calcio.

El tratamiento adicional debe realizarse de acuerdo con lo indicado clínicamente o según las recomendaciones del centro nacional de toxicología, cuando estén disponibles.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CETRAXAL PLUS 3/0,25 SOLUCIÓN PARA GOTAS ÓTICAS

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Código ATC: S02CA05: corticoesteroides y antiinfecciosos en combinación.

Acetónido de fluocinolona:

El acetónido de fluocinolona es un corticosteroide sintético fluorado con propiedades antiinflamatorias, antipruriginosas y vasoconstrictoras. Los primeros efectos antiinflamatorios de los corticoides tópicos incluyen la inhibición de la migración de los macrófagos y leucocitos y su actividad en la zona inflamada, produciendo asimismo la reversión de la dilatación y la permeabilidad vascular. También puede inhibir ciertas manifestaciones tardías de los procesos inflamatorios tales como la producción de capilares, los depósitos de colágeno y la formación de queloides (cicatrices hipertróficas).

Ciprofloxacino:Mecanismo de acción:

Como agente antibacteriano perteneciente al grupo de las fluoroquinolonas, la acción bactericida de ciprofloxacino se debe a la inhibición tanto de la topoisomerasa de tipo II (ADN-girasa) como de la topoisomerasa de tipo IV, necesarias para la replicación, la transcripción, la reparación y la recombinación del ADN bacteriano.

Mecanismo de resistencia:

El principal mecanismo de resistencia en *P. aeruginosa* al ciprofloxacino es la mutación en los genes que codifican para la diana del antibiótico (gyr A, gyrN, parC, parE). Otro mecanismo de resistencia descrito es la sobreexpresión de las bombas de flujo que expulsan al antibiótico fuera de la bacteria, en particular, las codificadas por Mex (Multiple EffluX). Las mutaciones individuales no necesariamente implican resistencia clínica, siendo generalmente necesarias varias mutaciones simultáneas para que se manifieste una resistencia al tratamiento con el antibiótico. Por otra parte, hay que tener en consideración la alta concentración de antibiótico en el lugar de acción cuando se administra tópicamente, muy por encima de la CMI de los organismos relevantes, y como consecuencia, la aparición de resistencia bacteriana en estas condiciones es extremadamente improbable. De hecho, se ha descrito que la probabilidad de aparición de resistencia parece ser mucho menor si se realiza una administración tópica en comparación con la administran por vía sistémica.

Puntos de corte:

La prevalencia de la resistencia puede variar según la zona geográfica y el tiempo para los microorganismos seleccionados. Es recomendable disponer de información local sobre resistencias, especialmente cuando se traten infecciones graves. Esta información proporciona únicamente una orientación aproximada sobre las probabilidades de que el microorganismo sea sensible a este antibiótico.

En las tablas siguientes, se muestran aquellos casos cuyas pautas de resistencia se sabe que varían:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CETRAXAL PLUS 3/0,25 SOLUCIÓN PARA GOTAS ÓTICAS

Otitis media aguda con tubos de timpanostomía (OMAT)

Especies frecuentemente sensibles
Microorganismos gram positivos aerobios: <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a la meticilina) <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Microorganismos gram negativos aerobios: <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Especies en las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema
Microorganismos gram positivos aerobios: <i>Staphylococcus aureus</i> (resistente a la meticilina)

Otitis externa aguda (OEA)

Especies frecuentemente sensibles
Microorganismos gram positivos aerobios: <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a la meticilina)
Microorganismos gram negativos aerobios: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Especies en las cuales la resistencia adquirida puede ser un problema
Microorganismos gram positivos aerobios: <i>Staphylococcus aureus</i> (resistente a la meticilina)

5.2 Propiedades farmacocinéticasVía ótica

Se obtuvieron muestras de sangre en dos estudios de OMAT para determinar los niveles plasmáticos de ciprofloxacino y/o acetónido de fluocinolona. El análisis farmacocinético mostró un nivel insignificante o ausencia de niveles de los principios activos, lo que demuestra que es poco probable que la aplicación tópica de Cetraxal Plus en el oído resulte en niveles sistémicos relevantes de ciprofloxacino y/o acetónido de fluocinolona desde el punto de vista farmacocinético o clínico.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad de ciprofloxacino se ha estudiado en profundidad. En estudios pre-clínicos y en humanos se han descrito efectos adversos sobre el SNC y posible daño del cartílago y los tendones. Sin embargo, estos efectos tóxicos se han observado después de la administración oral o intravenosa a dosis que no se pueden lograr con la administración ótica.

En cuanto al acetónido de fluocinolona, se ha descrito la supresión reversible del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA) en algunos pacientes que recibieron corticosteroides

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CETRAXAL PLUS 3/0,25 SOLUCIÓN PARA GOTAS ÓTICAS

tópicos a una dosis total superior a 2 g. Sin embargo, no se ha descrito supresión del eje HPA después de administrar corticosteroides óticamente. Teniendo en cuenta la baja dosis total recibida tras el tratamiento con Cetraxal Plus es poco probable que la exposición sistémica de este medicamento pueda producir cambios medibles en los niveles de cortisol.

La administración ótica de este medicamento debe ser considerada segura y no se espera riesgo de pérdida de la audición durante la práctica clínica, ya que no se observaron signos relevantes de ototoxicidad después de administrar Cetraxal Plus intratimpánicamente a cobayos durante 28 días.

Excipientes:

~~Parahidroxibenzoato de metilo (E218)~~

~~Parahidroxibenzoato de propilo (E216)~~

~~Dietilenglicol monoetil éter~~

~~Compuesto de glicerina y óxido de etileno (Glicereth-26)~~

~~Povidona K-90-F~~

~~Ácido clorhídrico (E507) para ajuste de pH e.s.~~

~~Agua purificada e.s.p.~~

(de acuerdo a última fórmula aprobada en el registro sanitario)

Almacenar a no más de ~~30~~ **X (de acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario)°C.**

