

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЦИПРОФАРМ® ДЕКС
(CIPROFARM® DEX)

Склад:

діючі речовини: ципрофлоксацин; дексаметазон;

1 мл препарату містить ципрофлоксацину гідрохлориду 3,5 мг у перерахуванні на ципрофлоксацин 100 % безводну речовину 3,0 мг; дексаметазону у перерахуванні на 100 % суху речовину 1,0 мг;

допоміжні речовини: гідроксіетилцелюлоза; бензалконію хлорид; натрію ацетат, тригідрат; кислота оцтова льодяна; натрію хлорид; динатрію едетат; тилоксапол; кислота борна; вода для ін'єкцій; розчин натрію гідроксиду та/або кислота хлористоводнева розведена.

Лікарська форма. Краплі вушні, суспензія.

Основні фізико-хімічні властивості: рідина, що містить частинки білого або майже білого кольору, які легко суспендують при збовтуванні.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати, які містять кортикостероїди та протимікробні засоби. Дексаметазон та протимікробні засоби. Код АТХ S02 C A06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Ці вушні краплі містять протимікробний засіб класу фторхінолонів – ципрофлоксацин. Механізм антибактеріальної дії ципрофлоксацину обумовлений здатністю пригнічувати топоізомеразу II типу (ДНК-гіразу) і топоізомеразу IV, які є важливими для багатьох процесів життєвого циклу ДНК, таких як реплікація, транскрипція, репарація і рекомбінація.

Зазвичай чутливі види мікроорганізмів при гострому середньому отиті при шунті барабанної перетинки: аеробні грампозитивні мікроорганізми (*Staphylococcus aureus* (чутливі до метициліну), *Streptococcus pneumoniae*); аеробні грамнегативні мікроорганізми (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*).

Види, для яких набула резистентність може бути проблематичною: аеробні грампозитивні мікроорганізми (*Staphylococcus aureus* (резистентні до метициліну)).

Зазвичай чутливі види мікроорганізмів при гострому зовнішньому отиті: аеробні грампозитивні мікроорганізми (*Staphylococcus aureus* (чутливі до метициліну)); аеробні грамнегативні мікроорганізми (*Pseudomonas aeruginosa*).

Механізм дії кортикостероїду дексаметазону ще остаточно не встановлений. Проте відомо, що кортикостероїди зв'язуються з рецепторами в цитоплазмі, здійснюють транслокацію в ядро з подальшим зв'язуванням з кортикостероїдочутливими елементами на кортикостероїдочутливих генах. Відомо, що кортикостероїди збільшують транскрипцію протизапальних білків, а також пригнічують експресію декількох запальних генів. Протизапальна активність дексаметазону приблизно в 25 разів сильніша, ніж гідрокортизону.

Фармакокінетика.

Ципрофлоксацин

Всмоктування

Рівні ципрофлоксацину в плазмі дуже низькі після місцевого застосування у вуха дози комбінованого препарату 3 мг/1 мг, вушних крапель, суспензії, у пацієнтів дитячого віку. Після закапування по 4 краплі в кожне вухо (еквівалентно 0,84 мг ципрофлоксацину) пікові концентрації ципрофлоксацину (C_{max}) досягалися протягом 1 години і були в діапазоні від менш ніж 0,50 нг/мл до 3,45 нг/мл із середнім показником C_{max} 1,33 нг/мл. Після досягнення C_{max} виведення ципрофлоксацину з плазми відбувається з періодом напіврозпаду приблизно 3 години, що є аналогічним такому показнику у дорослих після пероральної дози.

Розподіл

Дослідження на тваринах свідчать, що ципрофлоксацин розподіляється по всім основним органам і тканинам. Найвищі концентрації, як правило, досягаються в печінці та нирках. Низькі концентрації відзначаються в мозку, жирі і кістках. Збільшення дози призводить до пропорційних збільшень концентрації в тканинах. Розподіл і елімінація радіоактивності схожі після одноразової і повторних доз. Ципрофлоксацин не зв'язується екстенсивно з білками плазми.

Ципрофлоксацин виділявся з молоком у тварин в період лактації. Присутність радіоактивності в молоці пов'язана насамперед з присутністю незміненого вихідного препарату. Вагітним тваринам вводили ^{14}C -ципрофлоксацин, радіоактивність розподілялась на плід, але на більш низьких рівнях, ніж ті, що спостерігалися в плазмі матері.

Біотрансформація

Метаболізм ципрофлоксацину схожий у тварин і людини. Ципрофлоксацин неекстенсивно метаболізується та виводиться, головним чином, з сечею у незміненому вигляді. Метаболізм призводить до появи метаболітів зі значно меншою мікробіологічною активністю, ніж у вихідного препарату. У дослідженнях *in vitro* у тварин і в мікросомах печінки людини ципрофлоксацин пригнічував біотрансформацію за допомогою CYP1A і CYP3A цитохрому P450. Взаємодії між лікарськими засобами були продемонстровані для декількох специфічних препаратів після сумісного застосування з ципрофлоксацином внутрішньовенно і перорально. Деякі з цих взаємодій були пов'язані зі здатністю ципрофлоксацину пригнічувати біотрансформації, які відбуваються за участю ізоферментів P450 CYP1A і CYP3A.

Елімінація

Ципрофлоксацин виводиться з сечею, калом і жовчю. У тварин після внутрішньовенного застосування 51% дози виявляється в сечі і 47% – у фекаліях. У тварин і людини екскреція є основним шляхом елімінації. Істотної enteroгепатичної циркуляції не відзначалося у тварин.

Діти

Після одноразового закапування по 4 краплі в обидва вуха (8 крапель) у дітей середня плазмова концентрація C_{max} ципрофлоксацину становила $1,33 \pm 0,96$ нг/мл. Після цього концентрація ципрофлоксацину зменшувалася і не підлягала кількісному визначенню ($<0,50$ нг/мл) через 6 годин після введення дози, що вказує на низький системний вплив. Середня концентрація C_{max} ципрофлоксацину (1,33 нг/мл) в ~ 570 разів менша, ніж середня концентрація C_{max} 760 нг/мл, про яку повідомлялося після терапевтичної пероральної дози ципрофлоксацину 250 мг у дорослих досліджуваних. Середнє значення $t_{1/2}$ ципрофлоксацину становило приблизно 3 години, що є аналогічним такому показнику у дорослих після пероральної дози. Системний вплив ципрофлоксацину, який спостерігався в клінічних дослідженнях після місцевого застосування у вуха, був максимальним у дітей, хворих на гострий середній отит при шунті барабанної перетинки, через наявність шунта барабанної перетинки без отореї. Не очікується, що системний вплив ципрофлоксацину у хворих на гострий зовнішній отит після місцевого вушного застосування буде вищим, ніж у хворих дітей з шунтом барабанної перетинки, у зв'язку з низькою біодоступністю місцевих препаратів через неушкоджену барабанну перетинку.

Дексаметазон

Всмоктування

Рівні дексаметазону в плазмі дуже низькі після місцевого застосування у вуха дози комбінованого препарату 3 мг/1 мг, вушних крапель, суспензії, для пацієнтів дитячого віку. Після закапування по 4 краплі в кожне вухо (еквівалентно 0,28 мг дози дексаметазону) пікові концентрації дексаметазону (C_{max}) досягалися протягом 1 години із середнім показником C_{max} 0,09 нг/мл. Після досягнення C_{max} виведення дексаметазону з плазми відбувається з періодом напіврозпаду приблизно 4 години, що є аналогічним такому показнику у дорослих після пероральної дози.

Розподіл

Середній об'єм розподілу у людини від 0,576 до 1,15 л/кг. У тварин кортикостероїди розподіляються в м'язи, печінку, шкіру, кишечник і нирки. У щурів дексаметазон проникає через плаценту, але рівні в плазмі крові у плода нижче материнських рівнів. Дексаметазон також проникає в грудне молоко, але в незначній кількості. Приблизно 77 – 84 % дексаметазону зв'язується з сироватковим альбуміном.

Біотрансформація

Основний спосіб виведення дексаметазону – метаболізм у печінці. Приблизно 60 % дози у людини виявляється в сечі у вигляді 6-(бета)-гідроксидексаметазону, при цьому 6-(бета)-гідрокси-20-дигідроксиметазон також вважається важливим сечовим метаболітом. Вихідний дексаметазон у сечі не був виявлений. Основний ізофермент P450, відповідальний за біотрансформації дексаметазону, – CYP3A4. Кліренс дексаметазону у людини становить 0,111-0,225 л/год/кг, кінцевий період напіввиведення – 3-4,7 годин. Метаболізм дексаметазону індукується протисудомними засобами і пригнічується ізоніазидом та потужним інгібітором P450 CYP3A4 ітраконазолом.

Діти

Після одноразового закапування по 4 краплі в обидва вуха (8 крапель) у дітей середня плазмова концентрація C_{max} дексаметазону становила $0,90 \pm 1,04$ нг/мл. Після цього концентрація дексаметазону зменшується і не підлягає кількісному визначенню ($<0,05$ нг/мл) через 6 годин після введення дози, що вказує на низький системний вплив. Середня концентрація C_{max} дексаметазону (0,90 нг/мл) в $\sim 8,8$ разів менша, ніж середня концентрація C_{max} 7,9 нг/мл, про яку повідомлялося після пероральної дози дексаметазону 0,5 мг у дорослих досліджуваних. Середнє значення $t_{1/2}$ дексаметазону становило приблизно 4 години, що є аналогічним такому показнику у дорослих після пероральної дози. Системний вплив дексаметазону, який спостерігався в клінічних дослідженнях після місцевого застосування у вуха, є максимальним у дітей, хворих на гострий середній отит при шунті барабанної перетинки, через наявність шунта барабанної перетинки без отореї. Не очікується, що системний вплив дексаметазону у хворих на гострий зовнішній отит після місцевого вушного застосування буде вищим, ніж у хворих дітей з шунтом барабанної перетинки, у зв'язку з низькою біодоступністю місцевих препаратів через неушкоджену барабанну перетинку.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ципрофарм® Декс показаний для лікування наступних інфекцій у дорослих і дітей, викликаних штамми чутливих мікроорганізмів (див. розділ «Фармакодинаміка»):

- Гострий середній отит при шунті барабанної перетинки.
- Гострий зовнішній отит.

Протипоказання.

Гіперчутливість до ципрофлоксацину, інших хінолонів, дексаметазону або до будь-яких допоміжних речовин, що входять до складу препарату.

Вірусні (наприклад, вітряна віспа, простий герпес) та грибкові вушні інфекції.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не проводилося досліджень лікарських взаємодій препарату.

Після місцевого застосування препарату у вуха у дітей з шунтом барабанної перетинки спостерігалися низькі концентрації в плазмі ципрофлоксацину ($\geq 0,50$ нг/мл) та дексаметазону

($\geq 0,05$ нг/мл) через 6 годин після введення дози. Був зроблений висновок про малоймовірність клінічно значущих фармакокінетичних лікарських взаємодій ципрофлоксацину або дексаметазону за допомогою зв'язування білка або за участю метаболізму P450 з супутніми препаратами після місцевого застосування у вуха.

Однак було показано, що системне застосування деяких хінолонів підсилює ефект перорального антикоагулянту варфарину і його похідних, викликає транзиторні підвищення креатиніну в сироватці у хворих, які одночасно приймають циклоспорин.

Було продемонстровано, що застосування ципрофлоксацину всередину інгібує ізоферменти CYP1A2 і CYP3A4 цитохрому P450 і змінює метаболізм метилксантину (кофеїн, теофілін). Після місцевого застосування у вуха концентрації ципрофлоксацину в плазмі низькі і малоймовірно, що взаємодія з участю метаболізму P450 із супутнім препаратом призведе до клінічно значущих змін плазматичних рівнів метилксантину.

Особливості застосування.

Цей лікарський засіб призначений тільки для вушного застосування. Він не призначений для застосування в очі, використання у вигляді інгаляцій або ін'єкцій.

Якщо оторея зберігається після повного курсу терапії або якщо два або більше епізоди отореї виникли протягом 6 місяців, рекомендується подальше обстеження для виключення основного захворювання (холестеатома, стороннє тіло або пухлини).

Як і при застосуванні інших антибіотиків, тривале лікування даним препаратом може призводити до підвищеного росту нечутливих організмів, включаючи бактеріальні штами, дріжджі та гриби. У разі суперінфекції слід припинити застосування препарату та розпочати відповідну терапію. Якщо після одного тижня лікування зберігаються деякі симптоми, рекомендується подальша оцінка для переоцінки хвороби і лікування.

Про серйозні, іноді летальні реакції гіперчутливості (анафілаксія), деякі з яких виникали після першої дози, повідомлялося у пацієнтів, які отримують системні хінолони. Деякі реакції супроводжувалися серцево-судинною недостатністю, втратою свідомості, ангіоневротичним набряком (включаючи набряк гортані, глотки або обличчя), обструкцією дихальних шляхів, задишкою, кропив'янкою та свербіжем. Лікування препаратом слід припинити при першій появі шкірного висипу або інших ознаках гіперчутливості. Серйозні гострі реакції гіперчутливості можуть вимагати негайного надання невідкладної допомоги. Слід застосовувати кисень і забезпечувати прохідність дихальних шляхів за клінічними показаннями. При застосуванні системних фторхінолонів, включаючи ципрофлоксацин, можливе запалення і розрив сухожиль, особливо у літніх пацієнтів і у тих, хто лікується кортикостероїдами. Лікування препаратом Ципрофарм® Декс слід припинити при перших ознаках запалення сухожиль.

Кортикостероїди можуть зменшувати опір і сприяти виникненню бактеріальних, вірусних, грибкових інфекцій або маскувати клінічні ознаки інфекції, перешкоджаючи виявленню неефективності антибіотиків, або пригнічувати реакції підвищеної чутливості до компонентів препарату.

Цей препарат містить бензалконію хлорид, який викликає подразнення та може спричинити шкірні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Оскільки не проводилися дослідження комбінації ципрофлоксацину та дексаметазону на тваринах або добре контрольовані дослідження за участю вагітних жінок, Ципрофарм® Декс не слід використовувати під час вагітності. Призначення цих препаратів можливе тільки в тому випадку, коли потенційна користь для вагітної виправдовує потенційний ризик для плода.

Лактація

Ципрофлоксацин і кортикостероїди проникають в грудне молоко після перорального застосування. Невідомо, чи може місцеве застосування препарату спричинити системну абсорбцію, достатню для появи визначуваних кількостей препарату в грудному молоці. Не можна виключати і ризик для немовлят, що знаходяться на грудному вигодовуванні. Слід з

обережністю застосовувати даний препарат жінкам які годують груддю.

Фертильність

Немає даних про вплив препарату Ципрофарм® Декс на фертильність людини. Дослідження на тваринах щодо застосування топічних дермальних препаратів свідчать про вплив на чоловічі статеві органи при тривалому застосуванні дексаметазону у високих дозах. Репродуктивні дослідження, проведені на тваринах в дозах, які в 6 разів перевищували звичайну щоденну дозу для людини при пероральному застосуванні, не виявили доказів порушення фертильності.

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

Ципрофарм® Декс не впливає або має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Дорослі

4 краплі в зовнішній слуховий прохід ураженого вуха (вух) двічі на день протягом 7 днів.

Діти

Була продемонстрована ефективність та безпека застосування цього препарату дітям з 6 місяців для лікування гострого середнього отиту при шунті барабанної перетинки і з 1 року для лікування гострого зовнішнього отиту (див. розділ «Діти» для застосування дітям віком до 6 місяців при гострому середньому отиті при шунті барабанної перетинки і дітям віком до 1 року при гострому зовнішньому отиті). Ципрофарм® Декс можна застосовувати в тій же дозі, що і дорослим.

Пацієнти літнього віку

В цілому не спостерігалось різниці в безпеці або ефективності препарату для літніх пацієнтів та дорослих пацієнтів молодшого віку.

Пацієнти з порушенням функції нирок та печінки

Печінкова або ниркова недостатність (слабо або помірно виражені) не змінюють фармакокінетику ципрофлоксацину або дексаметазону після системного застосування.

Після місцевого застосування вушних крапель Ципрофарм® Декс у вуха невелике збільшення плазмової концентрації ципрофлоксацину та дексаметазону можливе у пацієнтів з тяжкою нирковою або печінковою недостатністю. Однак, оскільки системний вплив ципрофлоксацину або дексаметазону низький після місцевого застосування у вуха, будь-яке збільшення системної концентрації внаслідок ниркової або печінкової дисфункції буде як і раніше значно нижче концентрації в плазмі, які добре переносяться дітьми і дорослими після перорального або внутрішньовенного застосування у рекомендованих дозах.

Пацієнтам з порушенням функції нирок або печінки підбір дози не потрібний.

Спосіб застосування

Тільки для застосування у вуха.

Слід проінструктувати пацієнтів про необхідність перед застосуванням енергійно струшувати флакон. Суспензію слід зігріти, тримаючи флакон в руці протягом декількох хвилин, щоб уникнути запаморочення, яке може виникнути в результаті закапування холодної суспензії. Пацієнт повинен лежати враженим вухом догори, краплі слід закапувати, відтягнувши вушну раковину. Пацієнтам з гострим середнім отитом з шунтом барабанної перетинки слід 5 разів натиснути на козелок всередину для полегшення проникнення краплі у середнє вухо. Таке положення повинно зберігатися близько 5 хвилин для полегшення проникнення крапель у вухо. При необхідності повторити в протилежне вухо.

Щоб попередити забруднення наконечника та обмежити ризик проникнення бактерій, необхідно дотримуватись обережності і не торкатися вушної раковини або зовнішнього слухового проходу та прилеглих ділянок, або інших поверхонь наконечником флакона. Під час зберігання флакон повинен бути щільно закритим.

Діти.

Безпека та ефективність препарату Ципрофарм[®] Декс не встановлені для дітей віком до 6 місяців при гострому середньому отиті з шунтом барабанної перетинки і для дітей віком до 1 року з гострим зовнішнім отитом. За виняткових обставин Ципрофарм[®] Декс можна застосовувати в даній групі дітей після дуже ретельної оцінки лікарем користі і ризику з урахуванням того, що клінічний досвід недостатній.

Передозування.

Передозування при місцевому застосуванні малоімовірно. Однак проковтування препарату Ципрофарм[®] Декс, в результаті чого може виникнути передозування, або тривала місцева терапія у вухо може призвести до супресії гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Хоча зниження швидкості росту у дітей та/або пригнічення концентрації кортизолу в плазмі може бути більш вираженим після істотного передозування або тривалого лікування (наприклад, кілька місяців) препаратом Ципрофарм[®] Декс, очікується, що ефект буде транзиторним (від декількох днів до декількох тижнів) і легко оборотним без довгострокових наслідків.

При випадковому проковтуванні препарату лікування гострого передозування, як правило, проводиться за допомогою підтримуючої та системної терапії і може включати в себе насамперед індукцію блювоти і промивання шлунка.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: кандидоз.

З боку імунної системи: гіперчутливість.

З боку нервової системи: парестезії (дзвін у вухах), запаморочення, головний біль, плач.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: біль у вухах, дискомфорт у вухах, туговухість, шум у вухах, оторея, вушні пробки, свербіж у вусі, грибкові інфекції вуха, залишок препарату, набряк вуха.

З боку судин: гіперемія.

З боку шлунково-кишкового тракту: блювання, дисгевзія.

З боку шкіри та підшкірної тканини: ексфоліація шкіри, еритематозний висип.

Загальні розлади та порушення у місці введення: обструкція шунта барабанної перетинки, дратівливість, втома.

Про серйозні, іноді летальні реакції гіперчутливості (анафілаксія), деякі з яких виникали після першої дози, повідомлялося у пацієнтів, які отримують системні хінолони.

Деякі реакції супроводжувалися серцево-судинною недостатністю, втратою свідомості, ангіоневротичним набряком (включаючи набряк гортані, глотки або обличчя), обструкцією дихальних шляхів, задишкою, кропив'янкою та свербіжем.

Спостерігався розвиток вторинної інфекції після застосування комбінації стероїдів та протимікробних засобів.

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 застосування системних фторхінолонів свідчать, 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. Дані клінічних досліджень і постмаркетингового застосування не продемонстрували чіткого зв'язку між застосуванням ципрофлоксацину у вуха та порушеннями опорно-рухової системи та сполучної тканини.

Термін придатності. 2 роки.

Термін придатності після розкриття флакону – 28 діб.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати!
Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7,5 мл у флаконі. По 1 флакону у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.

Дата останнього перегляду. 10.11.2016.

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
10.11.2016 № 1226
Регистрационное удостоверение
№ UA/15541/01/01

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ЦИПРОФАРМ® ДЕКС
(CIPROFARM® DEX)

Состав:

действующие вещества: ципрофлоксацин; дексаметазон;

1 мл препарата содержит ципрофлоксацина гидрохлорида 3,5 мг в пересчете на ципрофлоксацин 100 % безводное вещество 3,0 мг; дексаметазона в пересчете на 100 % сухое вещество 1,0 мг;

вспомогательные вещества: гидроксипропилцеллюлоза; бензалкония хлорид; натрия ацетат, тригидрат; кислота уксусная ледяная; натрия хлорид; динатрия эдетат; тилоксапол; кислота борная; вода для инъекций; раствор натрия гидроксида и/или кислота хлористоводородная разбавленная.

Лекарственная форма. Капли ушные, суспензия.

Основные физико-химические свойства: жидкость, содержащая частички белого или почти белого цвета, которые легко суспендируют при взбалтывании.

Фармакотерапевтическая группа. Комбинированные препараты, содержащие кортикостероиды и противомикробные средства. Дексаметазон и противомикробные средства. Код АТХ S02 С А06.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Механизм действия

Эти ушные капли содержат противомикробное средство класса фторхинолонов – ципрофлоксацин. Механизм антибактериального действия ципрофлоксацина обусловлен способностью угнетать топоизомеразу II типа (ДНК-гиразу) и топоизомеразу IV, которые являются важными для многих процессов жизненного цикла ДНК, таких как репликация, транскрипция, репарация и рекомбинация.

Обычно чувствительные виды микроорганизмов при остром среднем отите при шунте барабанной перепонки: аэробные грампозитивные микроорганизмы (*Staphylococcus aureus* (чувствительные к метициллину), *Streptococcus pneumoniae*); аэробные грамотрицательные микроорганизмы (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*).

Виды, для которых приобретенная резистентность может быть проблематичной: аэробные грампозитивные микроорганизмы (*Staphylococcus aureus* (резистентные к метициллину)).

Обычно чувствительные виды микроорганизмов при остром наружном отите: аэробные грампозитивные микроорганизмы (*Staphylococcus aureus* (чувствительные к метициллину)); аэробные грамотрицательные микроорганизмы (*Pseudomonas aeruginosa*).

Механизм действия кортикостероида дексаметазона еще окончательно не установлен. Однако известно, что кортикостероиды связываются с рецепторами в цитоплазме, осуществляют транслокацию в ядро с дальнейшим связыванием с кортикостероидчувствительными элементами на кортикостероидчувствительных генах. Известно, что кортикостероиды увеличивают транскрипцию противовоспалительных белков, а также угнетают экспрессию нескольких воспалительных генов. Противовоспалительная активность дексаметазона

приблизительно в 25 раз сильнее, чем гидрокортизона.

Фармакокинетика.

Ципрофлоксацин

Всасывание

Уровни ципрофлоксацина в плазме очень низкие после местного применения в уши дозы комбинированного препарата 3 мг/1 мг ушных капель, суспензии, у пациентов детского возраста. После закапывания по 4 капли в каждое ухо (эквивалентно 0,84 мг дозы ципрофлоксацина) пиковые концентрации ципрофлоксацина (C_{max}) достигались в течение 1 часа и были в диапазоне от менее чем 0,50 нг/мл до 3,45 нг/мл со средним показателем C_{max} 1,33 нг/мл. После достижения C_{max} выведение ципрофлоксацина из плазмы происходит с периодом полураспада приблизительно 3 часа, который является аналогичным такому показателю у взрослых после пероральной дозы.

Распределение

Исследования на животных свидетельствуют, что ципрофлоксацин распределяется по всем основным органам и тканям. Самые высокие концентрации, как правило, достигаются в печени и почках. Низкие концентрации отмечаются в мозге, жире и костях. Увеличение дозы приводит к пропорциональным увеличениям концентрации в тканях. Распределение и элиминация радиоактивности схожи после одноразовой и повторных доз. Ципрофлоксацин не связывается экстенсивно с белками плазмы.

Ципрофлоксацин выделялся с молоком у животных в период лактации. Присутствие радиоактивности в молоке связано прежде всего с присутствием неизмененного исходного препарата. Беременным животным вводили ^{14}C -ципрофлоксацин, радиоактивность распределялась на плод, но на более низких уровнях, чем наблюдавшиеся в плазме матери.

Биотрансформация

Метаболизм ципрофлоксацина схож у животных и человека. Ципрофлоксацин неэкстенсивно метаболизируется и выводится, главным образом, с мочой в неизмененном виде. Метаболизм приводит к появлению метаболитов со значительно меньшей микробиологической активностью, чем у исходного препарата. В исследованиях *in vitro* у животных и в микросомах печени человека ципрофлоксацин угнетал биотрансформацию с помощью CYP1A и CYP3A цитохрома P450. Взаимодействия между лекарственными средствами были продемонстрированы для нескольких специфических препаратов после совместного применения с ципрофлоксацином внутривенно и перорально. Некоторые из этих взаимодействий были связаны со способностью ципрофлоксацина угнетать биотрансформации, происходящие с участием изоферментов P450 CYP1A и CYP3A.

Элиминация

Ципрофлоксацин выводится с мочой, калом и желчью. У животных после внутривенного применения 51 % дозы определяется в моче и 47 % – в фекалиях. У животных и человека экскреция – основной путь элиминации. Существенной энтерогепатической циркуляции у животных не отмечалось.

Дети

После одноразового закапывания по 4 капли в оба уха (8 капель) у детей средняя плазменная концентрация C_{max} ципрофлоксацина составляла $1,33 \pm 0,96$ нг/мл. После этого концентрация ципрофлоксацина уменьшалась и не подлежала количественному определению ($< 0,50$ нг/мл) через 6 часов после введения дозы, что указывает на низкое системное влияние. Средняя концентрация C_{max} ципрофлоксацина (1,33 нг/мл) в ~570 раз меньше, чем средняя концентрация C_{max} 760 нг/мл, о которой сообщалось после терапевтической пероральной дозы ципрофлоксацина 250 мг у взрослых исследуемых. Среднее значение $t_{1/2}$ ципрофлоксацина составляло приблизительно 3 часа, что является аналогичным такому показателю у взрослых после пероральной дозы. Системное влияние ципрофлоксацина, которое наблюдалось в клинических исследованиях после местного применения в уши, является максимальным у детей, больных острым средним отитом при шунте барабанной перепонки, из-за наличия шунта барабанной перепонки без отореи. Не ожидается, что системное влияние ципрофлоксацина у больных острым наружным отитом после местного ушного применения будет выше, чем у больных детей с шунтом барабанной перепонки, в связи с низкой биодоступностью местных

препаратов через неповрежденную барабанную перепонку.

Дексаметазон

Всасывание

Уровни дексаметазона в плазме очень низкие после местного применения в уши дозы комбинированного препарата 3 мг/1 мг ушных капель, суспензии, для пациентов детского возраста. После закапывания по 4 капли в каждое ухо (эквивалентно 0,28 мг дозы дексаметазона) пиковые концентрации дексаметазона (C_{\max}) достигались в течение 1 часа со средним C_{\max} 0,09 нг/мл. После достижения C_{\max} выведение дексаметазона из плазмы происходит с периодом полураспада приблизительно 4 часа, что является аналогичным такому показателю у взрослых после пероральной дозы.

Распределение

Средний объем распределения у человека от 0,576 до 1,15 л/кг. У животных кортикостероиды распределяются в мышцы, печень, кожу, кишечник и почки. У крыс дексаметазон проникает через плаценту, но уровни в плазме крови у плода ниже материнских уровней. Дексаметазон также проникает в грудное молоко, но в незначительном количестве. Приблизительно 77 – 84 % дексаметазона связывается с сывороточным альбумином.

Биотрансформация

Основной способ выведения дексаметазона – метаболизм в печени. Приблизительно 60 % дозы у человека определяется в моче в виде 6-(бета)-гидроксидексаметазона, при этом 6-(бета)-гидрокси-20-дигидроксиметазон также считается важным мочевым метаболитом. Исходный дексаметазон в моче не был выявлен. Основной изофермент P450, ответственный за биотрансформации дексаметазона, – CYP3A4. Клиренс дексаметазона у человека составляет 0,111-0,225 л/ч/кг, конечный период полувыведения – 3-4,7 часа. Метаболизм дексаметазона индуцируется противосудорожными средствами и угнетается изониазидом и мощным ингибитором P450 CYP3A4 итраконазолом.

Дети

После однократного закапывания по 4 капли в оба уха (8 капель) у детей средняя плазменная концентрация C_{\max} дексаметазона составляла $0,90 \pm 1,04$ нг/мл. После этого концентрация дексаметазона уменьшается и не подлежит количественному определению ($<0,05$ нг/мл) через 6 часов после введения дозы, что указывает на низкое системное влияние. Средняя концентрация C_{\max} дексаметазона (0,90 нг/мл) в ~8,8 раз меньше, чем средняя концентрация C_{\max} 7,9 нг/мл, о которой сообщалось после пероральной дозы дексаметазона 0,5 мг у взрослых исследуемых. Среднее значение $t_{1/2}$ дексаметазона составляло приблизительно 4 часа, что является аналогичным такому показателю у взрослых после пероральной дозы. Системное влияние дексаметазона, которое наблюдалось в клинических исследованиях после местного применения в уши, является максимальным у детей, больных острым средним отитом при шунте барабанной перепонки, из-за наличия шунта барабанной перепонки без отореи. Не ожидается, что системное влияние дексаметазона у больных острым наружным отитом после местного ушного применения будет выше, чем у больных детей с шунтом барабанной перепонки, в связи с низкой биодоступностью местных препаратов через неповрежденную барабанную перепонку.

Клинические характеристики.

Показания.

Ципрофарм® Декс показан для лечения следующих инфекций у взрослых и детей, вызванных штаммами чувствительных микроорганизмов (см. раздел «Фармакодинамика»):

- Острый средний отит при шунте барабанной перепонки.
- Острый наружный отит.

Противопоказания.

Гиперчувствительность к ципрофлоксацину, другим хинолонам, дексаметазону или к какому-либо из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата.

Вирусные (например, ветряная оспа, простой герпес) и грибковые ушные инфекции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Не проводились исследований лекарственных взаимодействий препарата.

После местного применения препарата в уши у детей с шунтом барабанной перепонки наблюдались низкие концентрации в плазме ципрофлоксацина ($\geq 0,50$ нг/мл) и дексаметазона ($\geq 0,05$ нг/мл) через 6 часов после введения дозы. Был сделан вывод о маловероятности клинически значимых фармакокинетических лекарственных взаимодействий ципрофлоксацина или дексаметазона с помощью связывания белка или с участием метаболизма P450 с сопутствующими препаратами после местного применения в уши.

Тем не менее было показано, что системное применение некоторых хинолонов усиливает эффект перорального антикоагулянта варфарина и его производных, вызывает транзиторные повышения креатинина в сыворотке у больных, одновременно принимающих циклоспорин.

Было продемонстрировано, что применение ципрофлоксацина внутрь ингибирует изоферменты CYP1A2 и CYP3A4 цитохрома P450 и изменяет метаболизм метилксантина (кофеин, теofilлин). После местного применения в уши концентрации ципрофлоксацина в плазме низкие и маловероятно, что взаимодействие с участием метаболизма P450 с сопутствующим препаратом приведет к клинически значимым изменениям плазменных уровней метилксантина.

Особенности применения.

Это лекарственное средство предназначено только для ушного применения. Оно не предназначено для применения в глаза, использования в виде ингаляций или инъекций.

Если оторея сохраняется после полного курса терапии или если два или более эпизода отореи возникли в течение 6 месяцев, рекомендуется дальнейшее обследование для исключения основного заболевания (холестеатома, инородное тело или опухоли).

Как и при применении других антибиотиков, длительное лечение данным препаратом может приводить к повышенному росту нечувствительных организмов, включая бактериальные штаммы, дрожжи и грибы. В случае суперинфекции следует прекратить применение препарата и начать соответствующую терапию. Если после одной недели лечения сохраняются некоторые симптомы, рекомендуется дальнейшая оценка для переоценки болезни и лечения.

О серьезных, иногда летальных реакциях гиперчувствительности (анафилаксия), некоторые из которых возникали после первой дозы, сообщалось у пациентов, получающих системные хинолоны. Некоторые реакции сопровождались сердечно-сосудистой недостаточностью, потерей сознания, ангионевротическим отеком (включая отек гортани, глотки или лица), обструкцией дыхательных путей, одышкой, крапивницей и зудом. Лечение препаратом следует прекратить при первом появлении кожной сыпи или других признаков гиперчувствительности. Серьезные острые реакции гиперчувствительности могут требовать немедленного оказания неотложной помощи. Следует применять кислород и обеспечивать проходимость дыхательных путей по клиническим показаниям. При применении системных фторхинолонов, включая ципрофлоксацин, возможно воспаление и разрыв сухожилий, особенно у пожилых пациентов и у тех, кто лечится кортикостероидами. Лечение препаратом Ципрофарм® Декс следует прекратить при первых признаках воспаления сухожилий.

Кортикостероиды могут уменьшать сопротивляемость и способствовать возникновению бактериальных, вирусных, грибковых инфекций или маскировать клинические признаки инфекции, препятствуя выявлению неэффективности антибиотиков, или угнетать реакции повышенной чувствительности к компонентам препарата.

Этот препарат содержит бензалкония хлорид, который вызывает раздражение и может повлечь кожные реакции.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность

Поскольку не проводились исследования комбинации ципрофлоксацина и дексаметазона на животных или хорошо контролируемые исследования при участии беременных женщин, Ципрофарм® Декс не следует использовать во время беременности. Назначение этих препаратов возможно только в том случае, когда потенциальная польза для беременной

оправдывает потенциальный риск для плода.

Лактация

Ципрофлоксацин и кортикостероиды проникают в грудное молоко после перорального применения. Неизвестно, может ли местное применение препарата вызывать системную абсорбцию, достаточную для появления определяемых количеств препарата в грудном молоке. Нельзя исключать и риск для младенцев, находящихся на грудном вскармливании. Следует с осторожностью применять данный препарат женщинам кормящим грудью.

Фертильность

Нет данных о влиянии препарата Ципрофарм® Декс на фертильность человека. Исследования на животных относительно применения топических дермальных препаратов свидетельствуют о влиянии на мужские половые органы при длительном применении дексаметазона в высоких дозах. Репродуктивные исследования, проведенные на животных в дозах, которые в 6 раз превышают обычную суточную дозу для человека при пероральном применении, не выявили доказательств нарушения фертильности.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Ципрофарм® Декс не влияет или имеет незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами (см. раздел «Побочные реакции»).

Способ применения и дозы.

Взрослые

4 капли в наружный слуховой проход пораженного уха (ушей) дважды в день в течение 7 дней.

Дети

Была продемонстрирована эффективность и безопасность применения этого препарата детям с 6 месяцев для лечения острого среднего отита при шунте барабанной перепонки и с 1 года для лечения острого наружного отита (см. раздел «Дети» для применения детям до 6 месяцев при остром среднем отите при шунте барабанной перепонки и детям до 1 года при остром наружном отите). Ципрофарм® Декс может быть использован в той же дозе, что и для взрослых.

Пациенты пожилого возраста

В целом не наблюдалось разницы в безопасности или эффективности препарата для пожилых пациентов и взрослых пациентов более молодого возраста.

Пациенты с нарушением функции почек и печени

Печеночная или почечная недостаточность (слабо или умеренно выраженные) не изменяют фармакокинетику ципрофлоксацина или дексаметазона после системного применения.

После местного применения ушных капель Ципрофарм® Декс в уши небольшое увеличение плазменной концентрации ципрофлоксацина и дексаметазона возможно у пациентов с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью. Однако, поскольку системное влияние ципрофлоксацина или дексаметазона низкое после местного применения в уши, какое-либо увеличение системной концентрации вследствие почечной или печеночной дисфункции будет как и ранее значительно ниже концентраций в плазме, которые хорошо переносятся детьми и взрослыми после перорального или внутривенного применения в рекомендованных дозах.

Пациентам с нарушением функции почек или печени подбор дозы не нужен.

Способ применения

Только для применения в уши.

Следует проинструктировать пациентов о необходимости перед применением энергично встряхивать флакон. Суспензию следует нагреть, держа флакон в руке в течение нескольких минут, чтобы избежать головокружения, которое может возникнуть в результате закапывания холодной суспензии. Пациент должен лежать пораженным ухом вверх, капли следует закапывать, оттянув ушную раковину. Пациентам с острым средним отитом с шунтом барабанной перепонки следует 5 раз надавить на козелок внутрь для облегчения проникновения капли в среднее ухо. Такое положение должно сохраняться около 5 минут для облегчения

проникновения капель в ухо. При необходимости повторить в противоположное ухо. Чтобы предупредить загрязнение наконечника и ограничить риск проникновения бактерий, необходимо придерживаться осторожности и не касаться ушной раковины или наружного слухового прохода и прилегающих участков, или других поверхностей наконечником флакона. Во время хранения флакон должен быть плотно закрыт.

Дети.

Безопасность и эффективность препарата Ципрофарм® Декс не установлены для детей до 6 месяцев при остром среднем отите с шунтом барабанной перепонки и для детей до 1 года с острым наружным отитом. При исключительных обстоятельствах Ципрофарм® Декс можно применять данной группе детей после очень тщательной оценки врачом пользы и риска с учетом того, что клинический опыт недостаточен.

Передозировка.

Передозировка при местном применении маловероятна. Тем не менее, проглатывание препарата Ципрофарм® Декс, в результате чего может возникнуть передозировка, или длительная местная терапия в ухо может привести к супрессии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Хотя снижение скорости роста у детей и/или угнетение концентрации кортизола в плазме может быть более выраженным после существенной передозировки или длительного лечения (например, несколько месяцев) препаратом Ципрофарм® Декс, ожидается, что эффект будет транзиторным (от нескольких дней до нескольких недель) и легко обратимым без долгосрочных последствий.

При случайном проглатывании препарата лечение острой передозировки, как правило, проводится с помощью поддерживающей и системной терапии и может включать в себя прежде всего индукцию рвоты и промывание желудка.

Побочные реакции.

Инфекции и инвазии: кандидоз.

Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность.

Со стороны нервной системы: парестезии (звон в ушах), головокружение, головная боль, плач.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: боль в ушах, дискомфорт в ушах, тугоухость, шум в ушах, оторрея, ушные пробки, зуд в ухе, грибковые инфекции уха, остаток препарата, отек уха.

Со стороны сосудов: гиперемия.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: рвота, дисгевзия.

Со стороны кожи и подкожной ткани: эксфолиация кожи, эритематозная сыпь.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: обструкции шунта барабанной перепонки, раздражительность, утомление.

О серьезных, иногда летальных реакциях гиперчувствительности (анафилаксия), некоторые из которых возникали после первой дозы, сообщалось у пациентов, получающих системные хинолоны.

Некоторые реакции сопровождались сердечно-сосудистой недостаточностью, потерей сознания, ангионевротическим отеком (включая отек гортани, глотки или лица), обструкцией дыхательных путей, одышкой, крапивницей и зудом.

Наблюдалось развитие вторичной инфекции после применения комбинации стероидов и противомикробных средств.

У пациентов, получавших системные фторхинолоны, наблюдались разрывы сухожилия плеча, кисти, ахиллового сухожилия или других сухожилий, требующие хирургического восстановления или приводящие к длительной недееспособности. Исследования и постмаркетинговый опыт применения системных фторхинолонов свидетельствуют, что риск возникновения таких разрывов может увеличиваться у пациентов, получающих кортикостероиды, особенно у пациентов пожилого возраста и при большой нагрузке на сухожилия, включая ахиллово сухожилие. Данные клинических исследований и постмаркетингового применения не продемонстрировали четкой связи между применением

ципрофлоксацина в уши и нарушениями опорно-двигательной системы и соединительной ткани.

Срок годности. 2 года.

Срок годности после вскрытия флакона – 28 суток.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 7,5 мл во флаконе. По 1 флакону в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

Дата последнего пересмотра. 10.11.2016.