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.

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 набута 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 (Cmax) досягалися протягом 1 години і були в діапазоні від менш ніж 0,50 нг/мл до 3,45 нг/мл із середнім показником Cmax 1,33 нг/мл. Після досягнення Cmax 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 14C-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 CYPIA 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 ентерогепатичної циркуляції не відзначалося у тварин.

Діти

Після одноразового закапування по 4 краплі в обидва вуха (8 крапель) у дітей середня плазмова концентрація Cmax ципрофлоксацину становила 1,33 ± 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 Cmax ципрофлоксацину (1,33 нг/мл) в ~570 разів менша, ніж середня концентрація Cmax 760 нг/мл, про яку повідомлялося після терапевтичної пероральної дози ципрофлоксацину 250 мг у дорослих досліджуваних. Середнє значення t1/2 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.

<u>Дексаметазон</u>

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 (Cmax) досягалися протягом 1 години із середнім показником Cmax 0,09 нг/мл. Після досягнення Cmax 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 незначної 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 Р450, 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 Р450 CYP3A4 ітраконазолом.

Діти

Після одноразового закапування по 4 краплі в обидва вуха (8 крапель) у дітей середня плазмова концентрація Cmax дексаметазону становила 0,90 ± 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 Cmax дексаметазону (0,90 нг/мл) в ~8,8 раза менша, ніж середня концентрація Cmax 7,9 нг/мл, про яку повідомлялося після пероральної дози дексаметазону 0,5 мг у дорослих досліджуваних. Середнє значення t1/2 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.

Показання

Ципрофарм® Декс показаний для лікування наступних інфекцій у дорослих і дітей, викликаних штамами 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 (≥ 0,50 нг/мл) та дексаметазону (≥ 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 плазмових 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 свербежем. 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.

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»).

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 спричиняти 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.

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 спостерігалося 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 малоймовірно. 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 свербежем.

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 °C. 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

АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

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

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — Державного реєстру лікарських засобів України.