

## **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, трилон Б; тилоксапол; кислота борная; вода для инъекций раствор натрия гидроксида и/или соляная кислота разведенная.

## **Лекарственная форма**

Капли ушные, суспензия.

*Основные физико-химические свойства:* жидкость, содержащая частицы 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 C A06.

## **Фармакодинамика**

### Механизм действия

Эти ушные капли содержат противомикробное средство класса фторхинолонов - ципрофлоксацин. Механизм антибактериального действия ципрофлоксацина обусловлен способностью подавлять топоизомеразу II типа (ДНК-гиразу) и топоизомеразу IV, которые важны 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 грамположительные 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 грамположительные микроорганизмы (*Staphylococcus aureus* (резистентные к метициллину)).

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

Механизм действия ГКС дексаметазона еще окончательно не установлен. Однако известно, что кортикостероиды связываются с рецепторами в цитоплазме, осуществляют транслокацию в ядро с последующим связыванием с кортикостероидочувствительными элементами на кортикостероидочувствительных генах. Известно, что кортикостероиды увеличивают транскрипцию противовоспалительных белков, а также подавляют экспрессию нескольких воспалительных генов. Противовоспалительная активность дексаметазона примерно в 25 раз сильнее, чем гидрокортизона.

## **Фармакокинетика**

### Ципрофлоксацин

#### *всасывания*

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 ципрофлоксацина) максимальная концентрация 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  $C_{max}$  вывода ципрофлоксацина из плазмы происходит с периодом полураспада примерно 3 часа, что аналогично такому показателю у взрослых после приема дозы.

#### *распределение*

Исследования на животных показывают, 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 увеличению концентрации в тканях. Распределение и элиминация радиоактивности похожи после однократной и повторных доз. Ципрофлоксацин не связывается экстенсивно с белками плазмы.

Ципрофлоксацин выделялся с молоком у животных в период лактации. Присутствие радиоактивности в молоке связана прежде всего с присутствием в неизменном исходного препарата. Беременным животным вводили 14С-ципрофлоксацин, радиоактивность распределялась на плод, но на более низких уровнях, чем те, что наблюдались в плазме матери.

### *Метаболизм*

Метаболизм ципрофлоксацина похож у животных и человека. Ципрофлоксацин неэкстенсивно метаболизируется и выводится главным образом с мочой в неизменном 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 подавлял биотрансформацию с помощью CYP1A и CYP3A цитохрома P450. Взаимодействия между лекарственными средствами были продемонстрированы нескольких специфических препаратов после совместного применения с ципрофлоксацином внутривенно и перорально. Некоторые из этих взаимодействий были связаны со способностью ципрофлоксацина подавлять биотрансформации, которые происходят с участием изоферментов P450 CYP1A и CYP3A.

### *Выведение*

Ципрофлоксацин выводится с мочой, калом и желчью. У животных после внутривенного применения 51% дозы обнаруживается в моче и 47% - в кале. У животных и человека экскреция является основным путем элиминации. Существенной печеночной циркуляции не отмечалось у животных.

### *Дети*

После однократного закапывания по 4 капли в оба уха (8 капель) у детей средняя плазменная концентрация  $C_{max}$  ципрофлоксацина составила  $1,33 \pm 0,96$  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 низкий системное воздействие. Средняя концентрация  $C_{max}$  ципрофлоксацина (1,33 нг/мл) в  $\sim 570$  раз меньше, чем средняя концентрация  $C_{max}$  760 нг/мл, о которой сообщалось после терапевтической пероральной дозы ципрофлоксацина 250 мг у взрослых испытуемых. Среднее значение  $t_{1/2}$  ципрофлоксацина составляло примерно 3 часа, что аналогично такому показателю у взрослых после приема дозы. Системное влияние ципрофлоксацина, который наблюдался в клинических исследованиях после местного применения в уши, был максимальным у детей, больных острым средним отит при шунте барабанной перепонки, из-за наличия шунта

барабанной перепонки без оторрея. Не ожидается, что системное влияние ципрофлоксацина у больных острым наружный отит 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

### *Всасывания*

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) максимальная концентрация дексаметазона ( $C_{max}$ ) достигались в течение 1 часа со средним показателем  $C_{max}$  0,09 нг/мл. После достижения  $C_{max}$  вывода дексаметазона из плазмы происходит с периодом полураспада примерно 4 часа, что аналогично такому показателю у взрослых после приема 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 у незначительного числа. Примерно 77 - 84% дексаметазона связывается с альбумином.

### *Метаболизм*

Основной способ вывода дексаметазона - метаболизм в печени. Примерно 60% дозы у человека обнаруживается в моче в виде 6- (бета) -гидроксидексаметазону, при этом 6- (бета) гидрокси-20-дигидроксиметазон также считается важным мочевым метаболит. Выходной дексаметазон в моче не был обнаружен. Основной изофермент 450, ответственный за биотрансформации дексаметазона, - CYP3A4. Клиренс дексаметазона у человека составляет 0,111-0,225 л/ч/кг, конечный период полувыведения - 3-4,7 часов. Метаболизм дексаметазона индуцируется ПСП и подавляется 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 составила  $0,90 \pm 1,04$  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 низкий системное воздействие. Средняя концентрация  $C_{max}$  дексаметазона ( $0,90$  нг/мл) в  $\sim 8,8$  раза меньше, чем средняя концентрация  $C_{max}$   $7,9$  нг/мл, о которой сообщалось после приема дозы дексаметазона  $0,5$  мг у взрослых испытуемых. Среднее значение  $t_{1/2}$  дексаметазона составляло примерно 4 часа, что аналогично такому показателю у взрослых после приема дозы. Системное воздействие дексаметазона, который наблюдался в клинических исследованиях после местного применения в уши, является максимальным у детей, больных острым средним отит при шунте барабанной перепонки, из-за наличия шунта барабанной перепонки без оторрея. Не ожидается, что системное воздействие дексаметазона у больных острым наружным отит 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.

## **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, других хинолонов, дексаметазону или к любым 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 проводилось исследований лекарственных взаимодействий препарата.

После местного применения препарата у уха 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 маловероятность 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.

Однако было показано, что системное применение некоторых хинолонов усиливает эффект пероральных антикоагулянтов варфарина и его производных, вызывает транзиторное повышение 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, теофиллин). После местного применения в уши концентрации ципрофлоксацина в плазме низкие и маловероятно, что взаимодействие с участием метаболизма 450 с сопутствующим препаратом приведет к клинически значимых изменений плазменных уровней метилксантина.

## **Особенности применения**

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

Если оторея сохраняется после полного курса терапии или если два или более эпизода оторея 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 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, ангионевротический отек (включая отек гортани, глотки или лица), обструкцией дыхательных путей, одышкой, крапивницей и зудом. Лечение следует прекратить при первом появлении кожной сыпи или других признаках 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.

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

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

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Ципрофарм® Декс не влияет или оказывает незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами (см. Раздел «Побочные реакции»).

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### Беременность

Поскольку не проводились исследования комбинации ципрофлоксацина и дексаметазона в животных или хорошо контролируемые исследования с участием беременных женщин, Ципрофарм® Декс не следует использовать во время беременности. Назначение этих препаратов возможно только в том случае, если потенциальная польза для беременной превышает 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 в период кормления грудью.

#### Фертильность

Нет данных о влиянии препарата Ципрофарм® Декс на фертильность человека. Исследования на животных по применению топических дермальных препаратов свидетельствуют о влиянии на мужские половые органы при длительном применении дексаметазона в высоких дозах. Репродуктивные исследования, проведенные на животных в дозах, в 6 раз превышали обычную ежедневную дозу для человека при пероральном применении, не обнаружили доказательств нарушения фертильности.

## **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 у детей с 6 месяцев для лечения острого среднего отита при шунте барабанной перепонки и с 1 года для лечения острого наружного отита (см. «Дети» для применения детям до 6 месяцев при остром среднем отите при шунте барабанной перепонки и детям в возрасте до 1 года при остром наружном отите). Ципрофарм® Декс можно применять в той же дозе, что и взрослым.

### Пациенты пожилого возраста

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

### Пациенты с нарушением функции почек и печени

Печеночная или почечная недостаточность (слабо или умеренно выражены) 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 низкий после местного применения в уши, любое увеличение системной концентрации вследствие почечной или печеночной дисфункции будет по-прежнему значительно ниже концентрации 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 требуется.

### Способ применения

Только для применения в уши.

Следует проинструктировать пациентов о необходимости перед применением энергично встряхивать флакон. Суспензию следует согреть, 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 нажать 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 обратном ухо.

Чтобы предупредить загрязнение наконечника и ограничить риск проникновения бактерий, необходимо соблюдать осторожность и не касаться ушной раковины или наружного слухового прохода и прилегающих участков или других поверхностей наконечником флакона. При хранении флакон должен быть плотно закрытым.

### **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. В исключительных случаях Ципрофарм® Декс можно применять в данной группе детей после очень тщательной оценки врачом пользы и риска с учетом того, что клинический опыт недостаточен.

### **Передозировка**

Передозировка при местном применении маловероятно. Однако проглатывания 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 существенного передозировки или длительного лечения (например, несколько месяцев) препаратом Ципрофарм® Декс, ожидается, что эффект будет преходящим (от нескольких дней до нескольких недель) и легко обратимым без долгосрочных последствий.

При случайном проглатывании препарата лечения острой передозировки, как правило, производится 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:* обструкция шунта барабанной перепонки, раздражительность, усталость.

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

Некоторые реакции сопровождались сердечно-сосудистой недостаточностью, потерей сознания, ангионевротический отек (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, ахиллова сухожилия или других сухожилий, которые требовали хирургического восстановления или приводили 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 использовать после истечения 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**

АО «Фармак».

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

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

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).