

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ФЛОКСИМЕД
(FLOXIMED)

Склад:

діюча речовина: ciprofloxacin;

1 мл розчину містить ципрофлоксацину (в формі гідрохлориду) 3 мг;

допоміжні речовини: натрію ацетат, тригідрат; маніт (Е 421); динатрію едетат;
бензалконію хлорид; кислота оцтова льодяна; вода очищена.

Лікарська форма. Краплі очні та вушні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин від безбарвного до зеленувато-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Засоби для застосування в офтальмології та отології. Протимікробні засоби. Код АТХ S03A A07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Флоксимед містить ципрофлоксацину гідрохлорид, що належить до класу хінолонів. Бактерицидна дія хінолонів, що головним чином впливає на синтез ДНК бактерій, спрямована на пригнічення ДНК-гірази.

Ципрофлоксацин має високу активність *in vitro* відносно більшості грамнегативних мікроорганізмів, включаючи *Pseudomonas aeruginosa*. Він також ефективний відносно аеробних грампозитивних мікроорганізмів, таких як стафілококи і стрептококи.

Чутливість до мікроорганізмів

Застосування в офтальмології

Як було доведено, ципрофлоксацин активний відносно більшості штамів нижченаведених організмів при очних інфекціях як *in vitro*, так і при клінічному застосуванні.

Аеробні грампозитивні мікроорганізми: *Staphylococcus aureus* (включаючи штами, чутливі або резистентні до метициліну); *Staphylococcus epidermidis*; *Staphylococcus spp.*, інші коагулазо-негативні види *Staphylococcus spp.*, включаючи *S. haemolyticus* та *S. hominis*; *Corynebacterium spp.*; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus* групи *Viridans*.

Аеробні грамнегативні мікроорганізми: *Acinetobacter spp.*; *Haemophilus influenzae*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Moraxella spp.* (включаючи *M. catarrhalis*).

Застосування в отології

Як показано у таблиці 1, ципрофлоксацин має широкий спектр дії *in vivo* (МПК₉₀^S ≤ 2,0 мкг/мл) щодо патогенних мікроорганізмів, виділених у пацієнтів з гострим зовнішнім отитом, в останніх клінічних дослідженнях.

Таблиця 1

Вид бактерій	Ізоляти N=	МПК _{min} (мкг/мл)	МПК ₅₀ (мкг/мл)	МПК ₉₀ (мкг/мл)	МПК _{max} (мкг/мл)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1089	0,03	0,13	0,25	16
<i>Staphylococcus aureus</i>	221	0,13	0,5	1	128
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	257	0,06	0,25	0,5	128

<i>Staphylococcus caprae</i>	75	0,13	0,5	0,5	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	53	0,5	1	2	4
<i>Enterobacter cloacae</i>	45	0,004	0,016	0,032	0,25

Ципрофлоксацин є також активним щодо патогенних мікроорганізмів, виділених у пацієнтів з гострим отитом середнього вуха з застосуванням тимпаностомічних трубок.

Таблиця 2

Вид бактерій	Ізоляти N=	МПК _{min} (МКГ/МЛ)	МПК ₅₀ (МКГ/МЛ)	МПК ₉₀ (МКГ/МЛ)	МПК _{max} (МКГ/МЛ)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	197	0,25	1	2	8
<i>Staphylococcus aureus</i>	134	0,06	0,25	1	>128
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	132	0,03	0,25	0,5	128
<i>Haemophilus influenzae</i>	122	0,004	0,008	0,016	0,25
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	103	0,06	1	64	64
<i>Moraxella catarrhalis</i>	37	0,008	0,03	0,06	0,06
<i>Escherichia coli</i>	15	0,008	0,03	128	>128

Межові значення діаметрів зон пригнічення росту мікроорганізмів

Застосування в офтальмології

Ципрофлоксацин виявився активним *in vitro* відносно більшості штамів нижченаведених мікроорганізмів, однак клінічна значущість цих даних при офтальмологічних інфекціях не відома. Безпека та ефективність ципрофлоксацину при лікуванні виразок рогівки або кон'юнктивітів, спричинених цими мікроорганізмами, в адекватних та добре контрольованих клінічних дослідженнях не встановлювалась.

Нижченаведені бактерії вважаються чутливими при оцінці з застосуванням системних межових значень діаметрів зон пригнічення росту мікроорганізмів. Однак взаємозв'язок між системними межовими значеннями діаметрів зон пригнічення росту мікроорганізмів *in vitro* та офтальмологічною ефективністю не встановлений. Ципрофлоксацин *in vitro* демонструє мінімальні пригнічувальні концентрації (МПК) 1 мкг/мл або менше (системні межові значення діаметрів зон чутливості щодо пригнічення росту мікроорганізмів) відносно більшості (90 %) штамів нижченаведених очних патогенних мікроорганізмів.

Аеробні грампозитивні мікроорганізми: види *Bacillus*.

Аеробні грамнегативні мікроорганізми: *Acinetobacter calcoaceticus*; *Enterobacter aerogenes*; *Escherichia coli*; *Haemophilus parainfluenzae*; *Klebsiella pneumoniae*; *Neisseria gonorrhoeae*; *Proteus mirabilis*; *Proteus vulgaris*; *Serratia marcescens*.

Інші: *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium acnes* та *Clostridium perfringens* є чутливими мікроорганізмами.

Нечутливі: деякі штами *Burkholderia cepacia* та *Stenotrophomonas maltophilia* є резистентними до ципрофлоксацину, як і деякі анаеробні бактерії, особливо *Bacteroides fragilis*.

Мінімальна бактерицидна концентрація (МБК), як правило, не перевищує мінімальну пригнічувальну концентрацію (МПК) більш ніж на коефіцієнт 2.

Застосування в отології

Ципрофлоксацин демонструє *in vitro* мінімальну пригнічувальну концентрацію (МПК) 1 мкг/мл або менше (системні межові значення діаметрів зон чутливості щодо пригнічення росту мікроорганізмів) щодо більшості (90 %) штамів нижченаведених патогенних мікроорганізмів.

Аеробні грампозитивні мікроорганізми: види *Bacillus*; види *Corynebacterium*; *Enterococcus faecalis*; *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus epidermidis*; *Staphylococcus caprae*; *Staphylococcus capitis*; *Staphylococcus haemolyticus*; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus* групи *Viridans*.

Аеробні грамнегативні мікроорганізми: *Achromobacter xylosoxidans subsp. Xylosoxidans*; *Acinetobacter baumannii*; *Acinetobacter junii*; *Acinetobacter Iwoffii*; *Acinetobacter radioresistans*;

Геновиди *Acinetobacter*; *Citrobacter freundii*; *Citrobacter koseri*; *Enterobacter aerogenes*; *Enterobacter cloacae*; *Escherichia coli*; *Haemophilus influenzae*; *Klebsiella oxytoca*; *Klebsiella pneumoniae*; *Moraxella catarrhalis*; *Proteus mirabilis*; *Pseudomonas stutzeri*; *Serratia marcescens*.

Також ципрофлоксацин виявився активним *in vitro* відносно більшості штамів нижченаведених мікроорганізмів, які спричиняють отит середнього вуха.

Аеробні грампозитивні мікроорганізми: *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus epidermidis*; *Streptococcus pneumoniae*.

Аеробні грамнегативні мікроорганізми: *Escherichia coli*; *Haemophilus influenzae*; *Moraxella catarrhalis*; *Pseudomonas aeruginosa*.

Резистентність до ципрофлоксацину, як правило, розвивається повільно. Однак у цієї групи інгібіторів гірази спостерігається паралельна резистентність.

У результаті досліджень чутливості бактерій виявлено, що більшість мікроорганізмів, резистентних до ципрофлоксацину, є резистентними також до інших фторхінолонів.

Завдяки специфічному способу дії не існує перехресної резистентності між ципрофлоксацином та іншими антибактеріальними засобами з різними хімічними структурами, такими як бета-лактамі антибіотики, аміноглікозиди, тетрацикліни, макроліди та пептиди, а також сульфонаміди, похідні триметоприму та нітрофурану. Таким чином, мікроорганізми, резистентні до цих лікарських засобів, можуть бути чутливими до ципрофлоксацину.

Фармакокінетика.

Після місцевого застосування в око людини ципрофлоксацин добре всмоктується. Концентрація ципрофлоксацину, виявлена у слізній плівці, рогівці та передній камері ока, від десяти до декількох сотень разів вища за МПК₉₀ для чутливих очних патогенних мікроорганізмів.

Системна абсорбція ципрофлоксацину після інстиляції в око низька. Рівні ципрофлоксацину у плазмі після семиденного місцевого застосування коливалися від рівнів, що не піддаються кількісному визначенню (< 1,25 нг/мл), до 4,7 нг/мл. Середнє значення максимальної концентрації ципрофлоксацину у плазмі, отримане після місцевого застосування в око, було приблизно у 450 разів менше за значення, що спостерігалось після перорального застосування одноразової дози ципрофлоксацину, що становила 250 мг.

Системна абсорбція ципрофлоксацину після інстиляції у вухо низька. У дітей з отореєю із застосуванням тимпаностомічної трубки або з перфорацією барабанної перетинки місцеве застосування ципрофлоксацину у вухо призводило до утворення рівнів концентрації ципрофлоксацину у плазмі, що не піддаються кількісному визначенню при межі виявлення 5 нг/мл.

Системні фармакокінетичні властивості ципрофлоксацину добре вивчені.

Ципрофлоксацин швидко розподіляється у тканинах тіла з рівнями вмісту у тканинах, як правило, вищими за рівні вмісту у плазмі. Об'єм розподілу у стабільному стані становить 1,7-2,71 л/кг. Зв'язування з білком сироватки становить 16-43 %. Період напіввиведення ципрофлоксацину з сироватки крові становить 3-5 годин. Після перорального застосування одноразової дози, що коливається від 250 до 750 мг, у дорослих пацієнтів з нормальною функцією нирок 15-50 % дози виділяється у сечу у вигляді незміненої лікарської речовини та 10-15 % у вигляді метаболітів протягом 24 годин. Як ципрофлоксацин, так і його чотири первинні метаболіти виділяються у сечу та кал. Нирковий кліренс ципрофлоксацину, як правило, становить 300-479 мл/хв. Приблизно 20-40 % дози виводиться з калом у незміненому вигляді та у вигляді метаболітів протягом 5 днів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Виразки рогівки та поверхневі інфекції ока (очей) та його придатків, спричинені штамми бактерій, чутливими до ципрофлоксацину.

Гострий отит зовнішнього вуха, а також гострий отит середнього вуха з дренажем через тимпаностомічну трубку, спричинені штамами бактерій, чутливими до ципрофлоксацину.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до ципрофлоксацину або до інших хінолонів, або до будь-якого з компонентів препарату; дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Оскільки ципрофлоксацин при місцевому застосуванні має низьку системну концентрацію, взаємодія з іншими лікарськими засобами є малоймовірною. Якщо одночасно застосовують кілька лікарських засобів для місцевого застосування в око, інтервал між їх застосуванням повинен становити щонайменше 10-15 хвилин. Очні мазі слід застосовувати останніми.

Особливості застосування.

Загальні

У пацієнтів, які проходили терапію хінолоном, спостерігалися серйозні та інколи летальні (анафілактичні) реакції підвищеної чутливості, деякі після застосування першої дози. Деякі реакції супроводжувались серцево-судинною недостатністю, втратою свідомості, шумом у вухах, набряком глотки або обличчя, диспноє, кропив'янкою та свербіжем.

Серйозні випадки гострої гіперчутливості до ципрофлоксацину можуть потребувати невідкладного лікування. При клінічних показаннях слід здійснити кисневу терапію та відновлення прохідності дихальних шляхів.

Слід припинити застосування ципрофлоксацину при перших ознаках висипу на шкірі або будь-яких інших ознаках реакції підвищеної чутливості.

Як і при застосуванні всіх антибактеріальних препаратів тривале застосування може призвести до надмірного росту нечутливих до антибіотиків бактеріальних штамів або грибів. У разі розвитку суперінфекції слід провести відповідну терапію.

Запалення та розрив сухожилля можливі при системній терапії фторхінолонами, включаючи ципрофлоксацин, особливо у пацієнтів літнього віку, а також у пацієнтів, яким супутньо застосовують кортикостероїди. Таким чином, застосування Флоксимеду слід припинити при перших ознаках запалення сухожилля.

Очні краплі

Клінічний досвід застосування дітям віком до 1 року, особливо новонародженим, досить обмежений.

Не рекомендується застосування очних крапель Флоксимед новонародженим з бленореею новонароджених гонококового та хламідійного походження, оскільки не оцінювалося у пацієнтів даної категорії. Новонароджені з бленореею новонароджених повинні отримувати лікування, відповідне їх стану.

При застосуванні очних крапель Флоксимед слід брати до уваги ризик потрапляння препарату у носоглотку, що може сприяти виникненню та поширенню бактеріальної резистентності.

Флоксимед містить бензалконію хлорид, який може спричиняти подразнення та знебарвлювати м'які контактні лінзи.

Не рекомендується носити контактні лінзи під час лікування очної інфекції.

Вушні краплі

Ефективність та безпека застосування дітям віком до 1 року не оцінювалися.

При закапуванні у вухо слід здійснювати частий медичний моніторинг для можливості своєчасного проведення інших терапевтичних заходів. Можливо застосування при перфорації барабанної перетинки.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Немає адекватних даних щодо застосування препарату вагітним жінкам. Бажано уникати застосування препарату у період вагітності. Щоб уникнути потенційного несприятливого впливу на немовля, годування груддю на період лікування препаратом слід припинити.

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

Даний препарат, при застосуванні в офтальмології, не має або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Тимчасове затуманення зору або інші порушення зору можуть впливати на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Якщо затуманення зору виникає під час закапування, пацієнту необхідно зачекати, доки зір проясниться, перш ніж керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Немає жодних даних щодо впливу на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами, при застосуванні в отології.

Спосіб застосування та дози.

Щоб попередити забруднення кінчика крапельниці та розчину, необхідно бути обережними і не торкатися повік, прилеглих ділянок або інших поверхонь кінчиком флакона-крапельниці.

Застосування в офтальмології

Застосування підліткам та дорослим, включаючи пацієнтів літнього віку

Виразки рогівки

Флоксимед застосовують з такими інтервалами, включаючи нічний час:

- у 1-й день закапувати по 2 краплі у кон'юнктивальний мішок(-ки) ураженого ока (очей) кожні 15 хв протягом перших 6 годин, потім по 2 краплі кожні 30 хв протягом першої доби;
- на 2-й день закапувати по 2 краплі у кон'юнктивальний мішок(-ки) ураженого ока (очей) щогодини;
- з 3-го до 14-го дня закапувати по 2 краплі у кон'юнктивальний мішок(-ки) ураженого ока (очей) кожні 4 години.

При виразці рогівки лікування може тривати більше 14 днів; схему дозування та тривалість лікування визначає лікар.

Бактеріальні поверхневі інфекції ока та його придатків

Стандартна доза становить 1-2 краплі у кон'юнктивальний мішок(-ки) ураженого ока (очей) 4 рази на день.

При тяжких інфекціях доза може становити 1-2 краплі кожні 2 години у перші два дні протягом денного часу.

Як правило, лікування триває 7-14 днів.

Після інстиляції рекомендується щільне закриття повік або нососльозова оклюзія. Це знижує системну абсорбцію препарату, введеного в око, що зменшує вірогідність системних побічних ефектів.

У разі супутньої терапії іншими місцевими офтальмологічними препаратами слід дотримуватись інтервалу 10-15 хв між їх застосуванням.

Застосування дітям

Дозування для дітей віком від 1 року є таким же, як і для дорослих.

Виявлено, що ципрофлоксацин є клінічно та мікробіологічно ефективним для лікування бактеріального кон'юнктивіту у новонароджених та дітей віком до 1 місяця при застосуванні 3 рази на день протягом 4 днів.

Застосування при порушеннях функції печінки та нирок

Застосування препарату Флоксимед для цієї категорії пацієнтів не вивчалось.

Застосування в отології

Застосування для дорослих, включаючи пацієнтів літнього віку

Для дорослих доза становить 4 краплі препарату Флоксимед у вушний прохід двічі на день. Для пацієнтів, яким потрібне застосування вушних тампонів, дозу можна подвоїти тільки при першому застосуванні (тобто 6 крапель для дітей та 8 крапель для дорослих пацієнтів). Загалом тривалість лікування не повинна перевищувати 5-10 днів. У деяких випадках лікування можна продовжити, але у такому разі рекомендується перевірити чутливість місцевої флори.

У разі супутньої терапії іншими місцевими лікарськими засобами слід дотримуватись інтервалу 10-15 хв між їх застосуванням.

Застосування дітям

Доза становить 3 краплі препарату Флоксимед у вушний прохід двічі на день. Безпека та ефективність для дітей віком до 1 року не встановлені.

Застосування при порушеннях функції печінки та нирок

Застосування препарату Флоксимед для цієї категорії пацієнтів не вивчалось.

Слід ретельно прочистити зовнішній слуховий прохід. Щоб запобігти вестибулярній стимуляції, рекомендується вводити розчин кімнатної температури або температури тіла. Пацієнт повинен перебувати у положенні лежачи на протилежному боці відносно ураженого вуха. Бажано перебувати у такому положенні протягом 5-10 хв. Також після місцевого очищення у слуховий прохід можна вводити змочений тампон із марлі або з гігроскопічної вати на 1-2 дні, але його необхідно змочувати для насичення препаратом 2 рази на день.

Щоб попередити забруднення кінчика крапельниці та розчину, необхідно бути обережними і не торкатися вушної раковини або зовнішнього вушного проходу, прилеглих ділянок або інших поверхонь кінчиком флакона-крапельниці.

Діти.

Очні краплі

Застосовувати дітям від народження.

Вушні краплі

Застосовувати дітям віком від 1 року. Безпека та ефективність при застосуванні дітям віком до 1 року не встановлені.

Передозування.

Зважаючи на характеристики даного препарату, призначеного для зовнішнього застосування, не очікується будь-якого токсичного ефекту при його застосуванні в офтальмології/отології в рекомендованих дозах, а також при випадковому ковтанні вмісту одного флакона.

Побічні реакції.

Побічні ефекти, які спостерігалися після офтальмологічного застосування препарату

Інфекції та інвазії: ячмінь, риніт.

З боку імунної системи: підвищена чутливість.

З боку нервової системи: дисгевзія, головний біль, запаморочення.

Офтальмологічні порушення: відкладення на рогівці, відчуття дискомфорту в оці, гіперемія ока; кератопатія, інфільтрати рогівки, забарвлення рогівки, світлобоязнь, зниження гостроти зору, набряк повік, затуманення зору, біль в оці, сухість ока, припухлість очей, свербіж ока, відчуття стороннього тіла в оці, підвищена сльозотеча, виділення з ока,

утворення лусочок по краях повік, лущення повік, набряк кон'юнктиви, еритема повік; токсичність ока, точковий кератит, кератит, кон'юнктивіт, порушення функції рогівки, дефект епітелію рогівки, диплопія, гіпестезія ока, астенія, подразнення ока, запалення ока, гіперемія кон'юнктиви.

З боку органів слуху: біль у вусі.

З боку респіраторної системи, торакальні та медіастинальні порушення: гіперсекреція приносних пазух.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, діарея, біль у животі.

З боку шкіри та підшкірних тканин: дерматит.

Порушення загального характеру та стани, пов'язані із місцем введення: непереносимість препарату.

Лабораторні дослідження: відхилення від норми результатів лабораторних досліджень.

Побічні реакції, про які повідомлялося при отологічному застосуванні препарату

Порушення з боку нервової системи: плаксивість, головний біль.

Порушення з боку органів слуху та лабіринту: біль у вусі, закладеність вуха, оторея, свербіж у вусі; дзвін у вухах.

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин: дерматит.

Порушення загального характеру та стани, пов'язані із місцем введення: гіпертермія.

Опис наведених побічних реакцій

При місцевому нанесенні фторхінолонів дуже рідко виникали такі реакції, як (генералізований) висип, токсичний епідермоліз, ексфолювативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона та кропив'янка.

В окремих випадках при застосуванні ципрофлоксацину в око спостерігалися випадки затуманення зору, зниження гостроти зору та ознаки залишку препарату в оці (очах).

Рідко компоненти препарату можуть спричинити реакцію підвищеної чутливості при застосуванні у вухо. Однак, як і при нанесенні на шкіру будь-якої речовини, завжди є ймовірність виникнення алергічної реакції на будь-який з компонентів препарату (тільки для вушних крапель).

Про серйозні, а у деяких випадках, про смертельні (анафілактичні) реакції підвищеної чутливості, іноді після першої дози, повідомлялося у пацієнтів, яким здійснювалася терапія системними хінолонами. Деякі реакції супроводжувалися серцево-судинним колапсом, втратою свідомості, поколуюванням, набряком глотки або обличчя, диспноє, кропив'яркою та свербіжем.

У пацієнтів, які отримували системні фторхінолони, повідомлялося про розриви сухожилля плеча, кисті, ахіллового сухожилля або інших сухожилля, які потребували хірургічного відновлення або призводили до тривалої недієздатності. Дослідження та досвід застосування системних фторхінолонів вказують на те, 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. Немає чіткого зв'язку між застосуванням препарату та побічними реакціями з боку скелетно-м'язової та сполучної тканин.

У пацієнтів з виразкою рогівки при частому застосуванні препарату спостерігався білий преципітат в оці (залишок препарату), який зникав після подальшого застосування. Найявність преципітату не потребує припинення застосування препарату, а також не має негативного впливу на клінічну картину процесу видужання.

Термін придатності.

3 роки.

Після першого розкриття флакона препарат можна використовувати протягом 28 днів.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці та недоступному для дітей місці.

Упаковка.

5 мл розчину у флаконі-крапельниці; 1 флакон-крапельниця у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

К.О. Ромфарм Компані С.Р.Л., Румунія / S.C. Rompharm Company S.R.L., Romania.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

м. Отопень, вул. Ероїлор № 1А, 075100, округ Ілфов / Otopeni city, Eroilor str. № 1A, 075100, jud. Ilfov.

Заявник.

УОРЛД МЕДИЦИН ЛТД / WORLD MEDICINE LTD.