

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ФЛОКСИМЕД
(FLOXIMED)

Склад:

діюча речовина: ципрофлоксацин

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

допоміжні речовини: бензалконію хлорид, динатрію едетат, маніт (Е 421), кислота оцтова льодяна, натрію ацетат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Краплі очні та вушні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора рідина від безбарвного до світло-жовтого кольору

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка

Флоксимед містить ципрофлоксацину гідрохлорид з 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

Ципрофлоксацин проявляє високу активність *in vitro* відносно більшості аеробних грамнегативних мікроорганізмів, включаючи *Pseudomonas aeruginosa*. Він також ефективний відносно аеробних грампозитивних мікроорганізмів, таких як стафілококи і стрептококи. Як показано у нижченаведеній таблиці, 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:

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.

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 штам *Burkholderia cepacia* та *Stenotrophomonas maltophilia* є резистентними до ципрофлоксацину, як і деякі анаеробні бактерії, особлив *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 пригнічуючу 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*; Генотипи *Acinetobacter* 3; *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 вище 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 штамми 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, необхідно зачекати щонайменше 10-15 хвилин між їх застосуванням. Очні мазі слід застосовувати останніми.

Особливості застосування.

Слід припинити застосування препарату Флоксимед при появі перших ознак висипань на шкірі або інших ознак реакції підвищеної чутливості.

Повідомлялося про серйозні, а іноді і летальні випадки реакцій гіперчутливості (анафілактичні реакції) у пацієнтів, які застосовували хінолони системно, причому у деяких пацієнтів – після першої дози.

Деякі реакції супроводжувалися серцево-судинним колапсом, втратою свідомості, поколюванням, набряком глотки або обличчя, диспное, кропив'янкою та свербіжем. Тільки кілька пацієнтів мали реакції підвищеної чутливості в анамнезі. Тяжкі анафілактичні реакції потребують негайного невідкладного лікування із застосуванням епінефрину та інших реанімаційних заходів, включаючи кисневу терапію, внутрішньовенні вливання, внутрішньовенне введення антигістамінних препаратів, кортикостероїдів, амінів, що звужують судини, штучну вентиляцію легень згідно з клінічними показаннями.

Було виявлено фототоксичну дію від середнього до важкого ступеня у вигляді тяжких сонячних опіків у пацієнтів, які піддавалися дії прямих сонячних променів під час системного застосування лікарських засобів класу хінолінів. Слід уникати надмірного впливу сонячного випромінювання. У випадку появи фототоксичності лікування слід припинити.

При системній терапії фторхінолонів, включаючи ципрофлоксацин, можливі запалення та розрив сухожилля, особливо у пацієнтів літнього віку, а також у пацієнтів, яким супутньо здійснюється лікування із застосуванням кортикостероїдів. Таким чином, лікування із застосуванням крапель Флоксимед слід припинити при перших ознаках запалення сухожилля.

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

Тривале застосування ципрофлоксацину, як і будь-яких інших антибактеріальних препаратів, може призвести до активізації росту нечутливих до нього мікроорганізмів, включаючи гриби. При виникненні суперінфекції варто провести відповідне лікування.

Оскільки очні краплі Флоксимед містять бензалконію хлорид як консервант, це може призвести до виникнення подразнення; також відомо, що цей консервант може знебарвлювати м'які контактні лінзи. Тому перед застосуванням препарату Флоксимед пацієнти повинні зняти контактні лінзи та повинні бути проінформовані про те, що необхідно зачекати 15 хв після інстиляції препарату Флоксимед, перш ніж вставляти контактні лінзи.

Пацієнтам слід поради не носити контактні лінзи при наявності очної інфекції.

При застосуванні препарату Флоксимед для лікування отиту рекомендується здійснювати медичні обстеження пацієнтів для своєчасного встановлення можливої необхідності застосування інших терапевтичних заходів (системного застосування антибіотиків, хірургічного втручання).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Адекватних і добре контрольованих клінічних досліджень застосування препарату у вагітних не проводилося. 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 роботі з іншими механізмами.

Як і у випадку застосування інших очних крапель, тимчасова нечіткість зору або інші порушення зору можуть впливати на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Якщо нечіткість зору виникає під час закапування, пацієнту необхідно зачекати, поки зір відновиться, перш ніж керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Після застосування препарату Флоксимед у вухо не повідомлялося про будь-які ефекти, що впливають на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами малоімовірний.

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 підліткам та дорослим, включаючи людей літнього віку

Виразки рогівки

Флоксимед застосовувати 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 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 ліків, введених 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 у 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 людей 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 встановлена.

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 віком від 0 років.

Вушні краплі

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

Передозування.

Про будь-які випадки передозування після місцевого застосування не повідомлялося.

Будь-яких даних щодо випадкового або навмисного проковтування у людей немає. Ризик передозування препаратом при проковтуванні цих крапель мінімальний.

У разі передозування препарату Флоксимед при місцевому застосуванні в око слід вимити надлишок препарату з ока (очей) теплою водою.

У разі передозування препарату при місцевому застосуванні у вухо пацієнт повинен повернутися на бік та зачекати, доки надлишок рідини витече з вуха.

Побічні реакції.

Інфекції: ячмінь, риніт.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості.

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

З боку дихальної системи: гіперсекреція при носових пазух.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: біль у вусі.

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини: дерматит.

Загальні розлади: непереносимість препарату.

Дослідження: відхилення від норми результатів лабораторних досліджень.

Дія на вухо: свербіж, біль, дзвін у вусі.

Дія на око: забарвлення рогівки, інфільтрація рогівки та зниження гостроти зору, затуманення зору, відкладення на рогівці; припухлість очей, набряк кон'юнктиви, еритема повік, алергічні реакції, набряк повік, сльозотеча, світлобоязнь; біль в оці, сухість очей, відчуття дискомфорту, білий наліт (спостерігався у пацієнтів з виразкою рогівки та при частому застосуванні препарату), відчуття стороннього тіла, утворення лусочок/кристаликів, гіперемія кон'юнктиви та свербіж, кератопатія/кератит/відділення з ока.

У пацієнтів з виразкою рогівки, які часто застосовували препарат, спостерігався білий наліт, що зникав упродовж застосування препарату Флоксимед.

Наліт не перешкоджає продовженню застосування препарату Флоксимед, а також не впливає негативно на лікування виразки та параметри зору. Наліт виникав, як правило, у період від 24 годин до 7 днів після початку лікування та зникав або одразу, або протягом 13 днів після початку терапії.

При місцевому застосуванні фторхінолонів можуть виникати висипи (у т.ч. генералізовані), токсичний епідермальний некроліз, ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, кропив'янка.

Про серйозні, а у деяких випадках – про летальні (анафілактичні) реакції підвищеної чутливості, іноді після першої дози, повідомлялось у пацієнтів, яким здійснювалася терапія системними хінолонами. Деякі реакції супроводжувалися серцево-судинним колапсом, втратою свідомості, поколюванням, набряком глотки та 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. Після реєстраційний досвід застосування системних фторхінолонів вказує на те, що ризик виникнення таких розривів може збільшуватись у пацієнтів, які отримують кортикостероїди, особливо у пацієнтів літнього віку, та при великому навантаженні на сухожилля, включаючи ахіллове сухожилля.

Термін придатності.

3 роки.

Після першого розкриття флакона препарат можна використовувати лише протягом 1 місяця.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

5 мл розчину у пластиковому флаконі-крапельниці з ковпачком із гвинтовою різьбою.

1 флакон-крапельниця у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Е.І.П.І.Ко., Єгипет/Е.І.Р.І.Со., Єгипт

Місцезнаходження.

Тенс ов Рамадан Сіті, Перша Промислова Зона, В1, а/я 149 Тенс, Єгипет/Tenth of Ramadan City, First Industrial Area В1, P.O. box: 149 Tenth, Єгипт

Заявник.

УОРЛД МЕДИЦИН ОФТАЛЬМІКС ЛІМІТЕД, Велика Британія/WORLD MEDICINE OPHTHALMICS LIMITED, United Kingdom