

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КОМБІНИЛ® ДУО
(KOMBINIL® DUO)

Склад:

діючі речовини: ciprofloxacin hydrochloride and dexamethasone;

1 мл розчину препарату містить ципрофлоксацину гідрохлориду у перерахуванні на ципрофлоксацин 3 мг, дексаметазону - 1 мг;

допоміжні речовини: динатрію едетат, бензалконію хлорид, маніт (Е 421), гідроксипропіл-бета-циклодекстрин, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Краплі очні/вушні.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна або блідо-жовтого відтінку рідина.

Фармакотерапевтична група.

Комбіновані препарати, що містять кортикостероїди і протимікробні засоби. Дексаметазон та протимікробні засоби. Код АТХ S03C A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ципрофлоксацин. Діюча речовина – ципрофлоксацину гідрохлорид відноситься 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 щодо аеробних грампозитивних мікроорганізмів, таких як стафілококи і стрептококи.

Ципрофлоксацин активний відносно:

аеробних грампозитивних мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* (включаючи штами, чутливі або резистентні до метициліну), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus spp.*, інші коагулазонегативні види *Staphylococcus spp.*, включаючи *S. haemolyticus* та *S. hominis*, *Corynebacterium spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* групи *Viridans*;

аеробних грамнегативних мікроорганізмів: *Acinetobacter spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella spp.* (включаючи *M. catarrhalis*).

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

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.

Дексаметазон. Загальний механізм протизапальної дії кортикостероїдів здійснюється шляхом пригнічення судинних адгезивних молекул ендотеліальних клітин, циклооксигенази I або II та виділення цитокінів. У результаті цього зменшується формування медіаторів запалення та пригнічується адгезія лейкоцитів до судинного ендотелію, запобігаючи таким чином їх проникненню у запалені тканини ока.

Фармакокінетика.

Ципрофлоксацин. Після місцевого застосування в око (очі) ципрофлоксацин добре всмоктується. Системна абсорбція ципрофлоксацину після інстиляції в око низька.

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 крові становить 16-43 %. Період напіввиведення ципрофлоксацину з сироватки крові становить

3-5 годин. 15-50 % дози виділяється з сечею у незміненому вигляді та 10-15 % у вигляді метаболітів протягом 24 годин. Приблизно 20-40 % дози виводиться з калом у незміненому стані та у вигляді метаболітів протягом 5 днів.

Дексаметазон. Після закапування в око препарат добре проникає в епітелій рогівки і клітини кон'юнктиви. Після закапування в порожнину кон'юнктиви досягаються терапевтичні концентрації у водянистій волозі ока. Максимальний рівень дексаметазону у внутрішньоочній рідині становить приблизно 30 нг/мл, досягався протягом 2 годин. Далі відбувалося зниження концентрації з періодом напіввиведення 3 години. Дексаметазон виводиться з організму шляхом метаболізму. Приблизно 60 % дози виділяється в сечу у вигляді 6- β -гідрогідексаметазону. Незмінений дексаметазон у сечі не був виявлений. Період напіввиведення з плазми відносно короткий – 3-4 години. Дексаметазон приблизно на 77-84 % зв'язується з альбуміном сироватки крові. Кліренс коливається від 0,111 до 0,225 л/годину/кг та об'єм розподілу коливається від 0,576 до 1,15 л/кг.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до ципрофлоксацину:

- гострий отит зовнішнього та середнього вуха;
- поверхневі інфекції ока (очей).

Протипоказання.

- Гіперчутливість до дексаметазону, ципрофлоксацину та до інших фторхінолонів або до будь-яких інших компонентів препарату;
- вірусний кератит;
- герпетична інфекція (деревоподібний кератит, *Herpes simplex*);
- гнійні інфекції слизової оболонки ока і повік;
- туберкульозне ураження очей, вух;
- віспа, вітряна віспа та інші вірусні ураження кон'юнктиви та рогівки;
- вірусні ураження вух;
- грибкові ураження ока;
- гострі неліковані бактеріальні інфекції;
- мікобактеріальні інфекції ока.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Оскільки препарат застосовується місцево, ступінь вираженості взаємодій з препаратами, що застосовуються системно, малоімовірний, але не можна виключати взаємодію:

– ципрофлоксацину з такими препаратами системної дії:

- *теофілін*: при одночасному застосуванні з препаратом може підвищуватися концентрація теофіліну в сироватці крові та подовжуватися час напіввиведення, що, у свою чергу, підвищує ризик виникнення побічної дії теофіліну. У випадку необхідності сумісного застосування слід визначати рівень теофіліну в сироватці крові та переглянути призначену дозу теофіліну;
- *кофеїн*: як і всі хінолони, ципрофлоксацин має здатність знижувати швидкість метаболізму кофеїну, що, у свою чергу, спричиняє підвищення кліренсу кофеїну та подовжує період напіввиведення;
- *препарати, що містять полівалентні катіони (магній, алюміній)*: магній- та алюмінійвмісні антацидні засоби, вісмуту субсаліцилат, сукральфат, продукти, що містять кальцій, залізо або цинк, значною мірою знижують свою абсорбцію і рівень їх у сироватці крові та сечі відповідно знижується;
- *антагоністи H₂-рецепторів*: не впливають на кінетику ципрофлоксацину;
- *пірензепін*: затримує, але не знижує абсорбцію ципрофлоксацину;
- *фенітоїн*: зазвичай не взаємодіє з ципрофлоксацином, але є окремі повідомлення щодо зниження його рівня у пацієнтів, що застосовували ципрофлоксацин;
- *сульфонілсечовина*: інколи може спричинити гіпоглікемію при одночасному застосуванні;
- *метотрексат*: сумісне застосування може знижувати швидкість виведення нирками метотрексату, що підвищує ризик посилення його токсичності;

- *метоклопрамід*: при сумісному застосуванні не взаємодіють;
- нестероїдні протизапальні засоби: сумісне застосування високих доз нестероїдних протизапальних засобів (крім кислоти ацетилсаліцилової) з хінолонами можуть провокувати судоми.

Якщо одночасно необхідно застосовувати кілька лікарських засобів для місцевого застосування в око, слід зачекати щонайменше 5 хвилин між їх застосуванням. Очні мазі слід застосовувати останніми.

Також не можна виключити взаємодію:

– дексаметазону з такими препаратами системної дії:

- *аміноглютетамід*: як ферментіндукуючий агент посилює метаболізм і кліренс стероїдів у печінці, таким чином посилюючи їх ефект;
- *амфотерицин В та інші препарати, що виводять калій*: сумісне застосування може спричинити гіпокаліємію, застійні явища у серці та серцеву недостатність;
- *антикоагулянти*: сумісне застосування з варфарином кортикостероїдів може знижувати активність варфарину, тому необхідно контролювати антикоагулянтну дію;
- *холестирамін*: може підвищувати кліренс кортикостероїдів;
- *циклоспорини*: взаємопосилюють активність, що може спричинити судоми;
- *глікозиди наперстянки*: сумісне застосування може провокувати посилення аритмії та судом;
- *ефедрин*: при сумісному застосуванні з кортикостероїдами можливе посилення метаболізму останніх, що призводить до зниження концентрації рівня у крові і, відповідно, рівня активності кортикостероїдів;
- *естрогени (у тому числі оральні контрацептиви)*: сумісне застосування знижує рівень печінкового метаболізму кортикостероїдів, і, таким чином, посилюється їх дія;
- *індуктори та інгібітори печінкових ферментів*: барбітурати, фенітоїн, карбамазепін, рифампін та інші речовини, що посилюють дію печінкових ферментів, знижують рівень кортикостероїдів в організмі; кетоконазол, макроліди (еритроміцин) посилюють дію кортикостероїдів; дексаметазон послабляє активність цитохрому СYP3A4, тому сумісне застосування препаратів, що метаболізуються за допомогою цього цитохрому (індинавір, еритроміцин) зменшує концентрацію цих препаратів у сироватці крові;
- *нестероїдні протизапальні засоби*: сумісне застосування посилює ризик виникнення гастроентерологічних ускладнень, гіпопротромбемії;
- *вакцини*: сумісне застосування інгібує активність антитіл.

Одночасне призначення стероїдів для місцевого застосування та нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) для місцевого застосування може збільшити ризик виникнення ускладнень при загоєнні ран рогівки.

Особливості застосування.

При гострих гнійних ураженнях ока кортикостероїди можуть маскувати інфекційні процеси або посилювати їх.

Особливості застосування, пов'язані з ципрофлоксацином.

Оскільки при застосуванні препарату певна його частина може потрапляти у системний кровотік, імовірний розвиток тяжких реакцій гіперчутливості (анафілактичні реакції) у пацієнтів, які застосовували хінолони, причому у деяких пацієнтів після першої дози.

Деякі реакції супроводжувалися серцево-судинним колапсом, втратою свідомості, поколюванням, набряком глотки або обличчя, диспное, кропив'яркою та свербежем. 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.

Відома фотосенсибілізуюча та фототоксична дія від середнього до важкого ступеня під час застосування лікарських засобів класу хіноліну вигляді тяжких сонячних опіків у пацієнтів, які піддавалися дії прямих сонячних променів. Оскільки при застосуванні препарату певна його частина може потрапляти у системний кровотік та спричинити аналогічні прояви, слід уникати надмірного впливу сонячного випромінювання. У випадку появи фототоксичності застосування препарату слід припинити.

Тривале застосування ципрофлоксацину, як і будь-яких інших антибактеріальних препаратів, може призвести до розвитку суперінфекції.

При одночасному застосуванні інших очних лікарських засобів необхідно витримувати щонайменше 5-хвилинну перерву між застосуваннями. Після інстиляції рекомендується обережне закриття повік або нососльозова оклюзія з метою зниження системної абсорбції ліків, введених в око, що зменшує ризик виникнення системних побічних ефектів.

Одночасне застосування препарату з алкоголем призводить до посилення проявів побічних реакцій. Слід припинити застосування ципрофлоксацину при перших ознаках висипу на шкірі або будь-яких інших ознаках реакції підвищеної чутливості.

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

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

При закапуванні у вухо слід здійснювати частий медичний моніторинг для можливості своєчасного проведення інших терапевтичних заходів.

Особливості застосування, пов'язані з дексаметазоном.

- Тривале лікування кортикостероїдами для місцевого офтальмологічного застосування може призвести до очної гіпертензії та/або глаукоми з подальшим ушкодженням зорового нерва, погіршенням гостроти зору, а також до утворення субкапсулярної катаракти задньої камери ока. При тривалому застосуванні кортикостероїдів в око пацієнтам слід регулярно та часто контролювати внутрішньоочний тиск.
- Ризик підвищення внутрішньоочного тиску, спричиненого кортикостероїдами, та/або ризик утворення катаракти, зумовленої застосуванням кортикостероїдів, збільшується у схильних до цього пацієнтів (наприклад, у хворих на цукровий діабет).
- Кортикостероїди можуть зменшувати резистентність до бактеріальної, вірусної або грибкової інфекції та маскувати клінічні ознаки інфекції, перешкоджаючи виявленню неефективності з боку антибіотиків. При стійкому утворенні виразок рогівки слід виключити наявність грибкової інфекції у пацієнтів, яким здійснювалося або здійснюється лікування кортикостероїдами. Лікування слід припинити у разі виникнення грибкової інфекції.
- НПЗЗ для місцевого застосування уповільнюють або затримують загоєння ран. Одночасне призначення НПЗЗ для місцевого застосування і стероїдів для місцевого застосування може збільшити ризик виникнення ускладнень при загоєнні ран (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Відомо, що при наявності захворювань, які призводять до потоншення рогівки або склери, місцеве застосування кортикостероїдів може спричинити виникнення перфорацій.
- Не рекомендується носити контактні лінзи під час лікування запалень ока. Крім цього, препарат містить як консервант бензалконію хлорид, це може спричинити подразнення, знебарвлення м'яких контактних лінз.

У пацієнтів з підвищеною чутливістю може підвищитися внутрішньоочний тиск навіть після застосування звичайних доз. Не слід перевищувати рекомендовану тривалість лікування, за винятком випадків, коли очікуваний терапевтичний ефект переважає над ризиком; слід постійно контролювати внутрішньоочний тиск.

Грибкові інфекції рогівки особливо активно розвиваються при тривалому застосуванні стероїдів.

Кортикостероїди не слід застосовувати після неускладненого видалення стороннього тіла з ока або при наявності інфекції чи травми, обмеженої поверхневим епітелієм рогівки.

Застосування препарату у пацієнтів, які мають захворювання нирок або печінки

Застосування препарату в офтальмології/оториноларингології пацієнтам з порушеннями функції печінки та нирок не вивчали, але оскільки дексаметазон має низьку системну абсорбцію, при застосуванні крапель очних/вушних немає необхідності корегувати дозу.

Щоб попередити забруднення края крапельниці та препарату, необхідно бути обережним і не торкатися повік, прилеглих ділянок або інших поверхонь краєм флакона-крапельниці.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

У період вагітності або годування груддю не призначати. Невідомо, чи проникають ципрофлоксацин та дексаметазон у грудне молоко при місцевому застосуванні, тому у випадку необхідності застосування препарату годування груддю слід припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
При застосуванні препарату можливі короточасні розлади зору (втрата чіткості зображення, затуманення), тому керування автомобілем та робота з механізмами можлива тільки після відновлення чіткості зору.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовувати у вигляді інстиляцій дорослим пацієнтам.

В офтальмології: по 1-2 краплі в кон'юнктивальний мішок одного або обох очей кожні 6 годин. Через 1-2 доби застосування, у разі необхідності, дозу можна збільшити до 1-2 крапель кожні 2 години. Після досягнення терапевтичного ефекту дозу та частоту застосування зменшувати. Курс лікування зазвичай становить 7 днів.

В оториноларингології: по 4 краплі у хворе вухо двічі на добу. Добова доза – 8 крапель в один вушний канал, що становить відповідно 8 мг дексаметазону та 24 мг ципрофлоксацину. Курс лікування зазвичай становить 7 днів.

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 хвилин. 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 добу.

Діти.

У зв'язку з відсутністю даних про безпеку препарат не застосовувати дітям.

Передозування.

Симптоми. Посилення симптомів прояву побічної дії (кератит, еритема, набряки повік, сльозоточивість).

Лікування. Слід припинити застосування препарату. Терапія симптоматична: при застосуванні препарату в око (очі) – промити великою кількістю теплої води; при застосуванні препарату у вухо пацієнт повинен повернути голову набік та зачекати, поки надлишок препарату витече з вуха.

Побічні реакції.

Оскільки препарат складається з двох компонентів, то можливе виникнення побічних реакцій, характерних для обох компонентів.

Побічні реакції, спричинені ципрофлоксацином.

Інфекції та інвазії: ячмінь, риніт.

З боку імунної системи: підвищена чутливість.

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

З боку органів зору: 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, токсичний вплив на око, точковий кератит, кератит, кон'юнктивіт, порушення функції рогівки, дефект епітелію рогівки, диплопія, гіпестезія ока, астенопія, подразнення ока, запалення ока, гіперемія кон'юнктиви.

З боку органів слуху: біль у вусі, закладеність вуха, оторея, свербіж у вусі, дзвін у вухах.

З боку дихальної системи: гіперсекреція носових пазух.

З боку травного тракту: нудота, діарея, біль у животі.

З боку шкіри та підшкірних тканин: дерматит.

Загальні порушення та реакції у місці введення: гіпертермія, непереносимість препарату.

Лабораторні дослідження: відхилення від норм результатів лабораторних досліджень.

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

В окремих випадках при застосуванні ципрофлоксацину в око спостерігалися ознаки залишку препарату.

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

У пацієнтів, які отримували системні фторхінолони, повідомлялося про розриви сухожилля плеча, кисті, Ахіллового сухожилля або інших сухожиль, які потребували хірургічного відновлення або призводили до тривалої недієздатності. Дослідження та постмаркетинговий 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. На даний час клінічні та постмаркетингові дані не продемонстрували чіткого зв'язку між застосуванням препарату та побічними реакціями з боку скелетно-м'язової та сполученої тканин.

У пацієнтів з виразкою рогівки при частому застосуванні препарату спостерігався білий преципітат в оці (залишок препарату), який зникав після подальшого застосування.

Наявність преципітату не потребує припинення застосування препарату, а також не має негативного впливу на клінічну картину процесу одужання.

Побічні реакції, спричинені дексаметазоном

Можуть виникати такі побічні ефекти, пов'язані з лікуванням: очна гіпертензія, глаукома з ушкодженням зорового нерва, порушення гостроти та звуження поля зору, утворення субкапсулярної катаракти задньої камери ока, вторинна інфекція ока, пов'язана з пригніченням реакції організму на інфекцію, перфорація очного яблука, потоншення рогівки та/або її перфорація, сповільнення загоєння ран, місцеве подразнення та алергічні реакції, очний дискомфорт (особливо при тривалому застосуванні) (див. розділ «Особливості застосування»).

Найчастішим побічним ефектом, який спостерігався впродовж клінічних досліджень, було відчуття дискомфорту в очах.

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

З боку органів зору: відчуття дискомфорту в очах, кератит, кон'юнктивіт, сухий керато-кон'юнктивіт, забарвлення рогівки, фотофобія, затуманення зору, свербіж очей, відчуття стороннього тіла в очах, підвищена сльозотеча, незвичне відчуття в очах, утворення лусочок по краях повік, подразнення очей, гіперемія очей, підвищення внутрішньоочного тиску, зниження гостроти зору, ерозія рогівки, птоз повік, біль в очах, мідріаз.

З боку імунної системи: підвищена чутливість.

Термін придатності. 3 роки.

Термін придатності після розкриття флакона – 45 діб.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 15 °С до 25 °С в захищеному від світла місці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 5 мл у поліетиленовому флаконі-крапельниці з кришкою-скарифікатором; по 1 флакону-крапельниці в картонній пачці.

По 5 мл у поліетиленовому флаконі з пробкою-крапельницею і кришкою; по 1 флакону в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

СЕНТИСС ФАРМА ПВТ. ЛТД., Індія/SENTISS PHARMA PVT. LTD., India

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Віллідж Кхера Ніхла, Техсіл Налагарх, Дістт. Солан, Хімачал Прадеш, 17401/
Village Khera Nihla Tehsil Nalagarh Distt Solan, Himachal Pradesh, 174 101.

Заявник.

СЕНТИСС ФАРМА ПВТ. ЛТД., Індія/SENTISS PHARMA PVT. LTD., India

Місцезнаходження заявника.

212/Д-1, Аширвад Комерціал Комплекс, Грін Парк, Нью Делі, 110016, Індія/
212/D-1, Ashirwad Commercial Complex, Green Park, New Delhi, 110016, India.