ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КОМБІНИЛ® ДУО

(KOMBINIL® DUO)

Склад:

діючі речовини: ciprofloxacin hydrochloride, dexamethasone;

1 мл містить ципрофлоксацину гідрохлориду у перерахуванні на ципрофлоксацин 3,0 мг, дексаметазону — 1,0 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 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 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-лактамні 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 полягає у пригніченні судинних адгезивних молекул ендотеліальних клітин, циклооксигенази I або II та виділенні 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, при цьому рівні вмісту у тканинах, як правило, вищі 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, 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 становив 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/год/кг, об’єм розподілу коливається від 0,576 до 1,15 л/кг.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Запальні захворювання очей у пацієнтів, при яких показане застосування кортикостероїдів та існує поверхнева бактеріальна інфекція, спричинена штамами бактерій, чутливими до ципрофлоксацину.

Протипоказання.

– Гіперчутливість до дексаметазону, ципрофлоксацину, до інших фторхінолонів або до будь-яких інших компонентів лікарського засобу;

– 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;

– щеплення;

– вірусні ураження вух;

– грибкові ураження ока;

– гострі неліковані бактеріальні інфекції;

– мікобактеріальні інфекції ока.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Оскільки лікарський засіб застосовується місцево, взаємодія з препаратами, що застосовуються системно, малоймовірна.

Однак не можна виключати взаємодію ципрофлоксацину з такими препаратами системної дії:

- *Препарати, що подовжують інтервал QT:* ципрофлоксацин, як і інші фторхінолони, слід призначати з обережністю пацієнтам, які отримують препарати, що подовжують інтервал QT (наприклад антиаритмічні засоби класу IA і III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотики) (див. розділ «Особливості застосування»).

- *Формування хелатного комплексу:* при одночасному застосуванні ципрофлоксацину (перорально) та лікарських засобів, що містять багатовалентні катіони і мінеральні добавки (наприклад кальцій, магній, алюміній, залізо), фосфатзв'язуючих полімерів (наприклад севеламер або карбонат лантану), сукральфатів або антацидів, а також препаратів з великою буферною ємністю (таких як таблетки диданозину), що містять магній, алюміній або кальцій, абсорбція ципрофлоксацину знижується. У зв'язку з цим ципрофлоксацин слід приймати або за 1-2 години до, або принаймні через 4 години після прийому цих препаратів. Дане обмеження не стосується антацидів, що належать до класу блокаторів H_2-рецепторів.

- *Харчові та молочні продукти:* кальцій у складі харчових продуктів незначною мірою впливає на абсорбцію. Однак слід уникати одночасного прийому ципрофлоксацину і молочних або збагачених мінералами продуктів (таких як молоко, йогурт, апельсиновий сік з підвищеним вмістом кальцію), тому що абсорбція ципрофлоксацину може знижуватись.

- *Пробенецид:* пробенецид впливає на ниркову секрецію ципрофлоксацину. Одночасне застосування пробенециду та ципрофлоксацину призводить до підвищення концентрації ципрофлоксацину у сироватці крові.

- *Омепразол:* одночасне застосування ципрофлоксацину і лікарських засобів, що містять омепразол, призводить до незначного зниження C_{max} і AUC ципрофлоксацину.

- *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 поодиноких випадках такі побічні реакції можуть загрожувати життю або мати летальний наслідок. Тому при одночасному застосуванні ципрофлоксацину та теофіліну слід контролювати концентрацію теофіліну в сироватці крові та при необхідності знижувати його дозу.

- *Кофеїн, інші похідні ксантину:* як і всі хінолони, ципрофлоксацин має здатність знижувати швидкість метаболізму кофеїну, що, у свою чергу, спричиняє підвищення кліренсу кофеїну та подовжує період напіввиведення. Після одночасного застосування ципрофлоксацину та кофеїну або пентоксифіліну (окспентифіліну) повідомлялося про підвищення концентрацій похідних цих ксантинів у сироватці крові.

- *препарати, що містять полівалентні катіони (магній, алюміній):* магніє- та алюмінієвмісні 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;

- *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 спричиняти гіпоглікемію при одночасному застосуванні;

- *метотрексат:* сумісне застосування може знижувати швидкість виведення нирками метотрексату, що підвищує ризик посилення його токсичності;

- *нестероїдні протизапальні засоби:* сумісне застосування високих доз нестероїдних протизапальних засобів (крім кислоти ацетилсаліцилової) з хінолонами можуть провокувати судоми.

- *Тизанідин*. Препарат не можна застосовувати одночасно з ципрофлоксацином (див. розділ «Протипоказання»). У ході клінічного дослідження з участю здорових добровольців при одночасному застосуванні ципрофлоксацину і тизанідину виявлено збільшення концентрації тизанідину у плазмі крові (збільшення C_{max} у 7 разів, діапазон – 4-21 раз; збільшення показника AUC – у 10 разів, діапазон – 6-24 рази). Зі збільшенням концентрації тизанідину в сироватці крові асоціюються гіпотензивні та седативні побічні реакції.

- *Циклоспорин:* Було визначено транзиторне підвищення креатиніну сироватки крові при одночасному застосуванні ципрофлоксацину та лікарських засобів, що містять циклоспорин. Тому необхідний частий (2 рази на тиждень) контроль концентрації креатиніну сироватки крові у цих пацієнтів.

- *Антагоністи вітаміну К:* При одночасному застосуванні ципрофлоксацину та антагоністів вітаміну К може посилюватися їх антикоагулянтна дія. Ступінь ризику може варіювати залежно від основного виду інфекції, віку, загального стану хворого, тому точно оцінити вплив ципрофлоксацину на підвищення значення Міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) складно. Слід здійснювати частий контроль МНВ під час та одразу після одночасного застосування ципрофлоксацину та антагоністів вітаміну К (наприклад варфарину, аценокумаролу, фенпрокумону, флуїндіону).

- *Дулоксетин:* У ході клінічних досліджень було показано, що одночасне застосування дулоксетину із сильними інгібіторами CYP450 1A2, такими як флувоксамін, може призвести до збільшення AUC і Cmax дулоксетину. Незважаючи на відсутність клінічних даних про можливу взаємодію з ципрофлоксацином, можна очікувати схожих ефектів при одночасному застосуванні вказаних препаратів.

- *Ропінірол:* У ході клінічних досліджень було виявлено, що одночасне застосування ропініролу з ципрофлоксацином, інгібітором ізоензиму CYP450 1A2 помірної дії, призводить до підвищення Cmax і AUC ропініролу на 60 % та 84 % відповідно. Моніторинг побічних ефектів ропініролу та відповідне корегування дози рекомендуються здійснювати під час та одразу після одночасного застосування з ципрофлоксацином.

- *Лідокаїн*: Було показано, що у здорових осіб одночасне застосування ципрофлоксацину, помірного інгібітора ізоферментів цитохрому Р450 1А2, і лікарських засобів, що містять лідокаїн, знижує кліренс внутрішньовенного лідокаїну на 22 %. Незважаючи на нормальну переносимість лікування лідокаїном, можлива взаємодія з ципрофлоксацином, що асоціюється з побічними реакціями при одночасному застосуванні вказаних препаратів.

- *Клозапін*. Після одночасного застосування 250 мг ципрофлоксацину з клозапіном упродовж 7 днів сироваткові концентрації клозапіну і N-десметилклозапіну були підвищені на 29 % і 31 % відповідно. Рекомендується здійснювати клінічний нагляд та відповідну корекцію дози клозапіну під час та одразу після одночасного застосування з ципрофлоксацином.

- *Силденафіл*. Cmax і AUC силденафілу збільшилися приблизно в 2 рази у здорових добровольців після одночасного перорального застосування 50 мг силденафілу та 500 мг ципрофлоксацину. Тому слід дотримуватися обережності при супутньому призначенні ципрофлоксацину із силденафілом та враховувати співвідношення ризик/користь.

- *Антагоністи H_2-рецепторів:* не впливають на кінетику ципрофлоксацину.

- *Метоклопрамід:* при сумісному застосуванні не взаємодіють.

Також не можна виключити взаємодію дексаметазону з такими препаратами системної дії:

- *аміноглютетіамід:* 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;

- *антибіотики групи макролідів:* спричиняють значне зниження кліренсу кортикостероїдів.

- *Антихолінестеразні препарати:* одночасне застосування антихолінестеразних засобів та кортикостероїдів може спричинити сильну слабкість у пацієнтів з міастенією. Якщо можливо, антихолінестеразні засоби слід відмінити принаймні за 24 години до початку прийому кортикостероїдної терапії.

- *антикоагулянти:* сумісне застосування з варфарином кортикостероїдів може знижувати активність варфарину, тому необхідно контролювати антикоагулянтну дію;

- *Гіпоглікемічні препарати:* оскільки кортикостероїди можуть підвищувати концентрацію глюкози в крові, може знадобитися коригування дози протидіабетичних засобів.

- *холестирамін:* може підвищувати кліренс кортикостероїдів;

- *циклоспорин:* взаємне посилення дії лікарських засобів може спричиняти 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 пероральні контрацептиви):* сумісне застосування знижує рівень печінкового метаболізму кортикостероїдів, і, таким чином, посилюється їх дія;

- *індуктори та інгібітори і субстрат печінкових ферментів*: барбітурати, фенітоїн, карбамазепін, рифампіцин та інші речовини, що посилюють дію печінкових ферментів, знижують рівень кортикостероїдів в організмі;

кетоконазол, макроліди (еритроміцин) посилюють дію кортикостероїдів;

дексаметазон послабляє активність цитохрому CYP3A4, тому сумісне застосування препаратів, що метаболізуються за допомогою цього цитохрому (індинавір, еритроміцин) зменшує концентрацію цих препаратів у сироватці крові; інгібітори CYP3A4 (в тому числі ритонавір та кобіцистат) можуть знижувати кліренс дексаметазону та/або посилювати ефект пригнічення надниркових залоз/ синдром Кушинга. Слід уникати таких комбінацій, крім випадків, коли користь переважає ризик збільшення системних побічних ефектів кортикостероїдів, – в цьому випадку слід проводити ретельний моніторинг системних ефектів кортикостероїдів.

нестероїдні протизапальні засоби: сумісне застосування посилює ризик виникнення гастроентерологічних ускладнень, гіпопротромбінемії; глюкокортикоїди можуть збільшувати потребу в саліцилатах у міру збільшення плазмового кліренсу саліцилату. Одночасне призначення стероїдів для місцевого застосування та нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗЗ) для місцевого застосування збільшує ризик виникнення ускладнень при загоєнні ран рогівки.

- *Кетоконазол:* як відомо, кетоконазол знижує до 60%, метаболізм певних кортикостероїдів, що призводить до підвищеного ризику розвитку кортикостероїдних ефектів.

Крім того, кетоконазол може інгібувати синтез кортикостероїдів надниркових залоз і може спричинити недостатність надниркових залоз під час відміни кортикостероїдів.

- *Фенітоїн:* постмаркетингові дослідження свідчать про коливання рівня фенітоїну при одночасному застосуванні з дексаметазоном, що знижує ефективність контролю судом.

- *Протитуберкульозні лікарські засоби:* концентрація ізоніазиду в сироватці крові може бути знижена; рифампін знижує рівень кортикостероїдів в організмі;

- *шкірні тести:* кортикостероїди можуть пригнічувати реакцію на шкірні тести;

- *талідомід*: потрібна обережність, оскільки при одночасному застосуванні талідоміду повідомлялося про токсичний епідермальний некроліз;

- *вакцини*: пацієнти, які перебувають на кортикостероїдній терапії, можуть виявляти зменшену реакцію на токсикози та живі або інактивовані вакцини через пригнічення відповіді на антитіла. Кортикостероїди також можуть посилити реплікацію деяких організмів, що містяться в живих аттенуйованих вакцинах. Необхідно дотримуватися надзвичайної обережності при призначенні живої вакцини проти вірусу будь-якому пацієнту, який отримує стероїдну терапію.

- *Антихолінергічні препарати:* тривале застосування дексаметазону з антихолінергічними засобами (особливо атропіну та хімічних сполук з подібною структурою) спричиняє підвищенню внутрішньоочного тиску.

- *Протиглаукомні препарати:* не слід поєднувати дексаметазон з лікарськими засобами, що застосовуються при глаукомі, особливо не слід застосовувати таке сполучення тривалий час і у великих дозах – це може призвести до підвищення внутрішньоочного тиску.

- *Препарати що впливають на акомодацію:* одночасне застосування дексаметазону із засобами, що впливають на акомодацію ока або розширюють зіницю, збільшує ризик підвищення внутрішньоочного тиску (особливо у пацієнтів, схильних до закритого кута фільтрації).

- *Контактні лінзи:* застосування контактних лінз збільшує ризик інфекцій.

- *Фосфати:* при одночасному застосуванні з очними лікарськими засобами, що містять фосфати, зростає ризик накопичення відкладень у рогівці або її помутніння, особливо у пацієнтів зі скомпрометованою рогівкою.

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.

Особливості застосування.

При гострих гнійних ураженнях ока кортикостероїди можуть маскувати інфекційні процеси або

посилювати їх.

Особливості застосування, пов’язані з ципрофлоксацином.

Підвищена чутливість до препарату.

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’янкою 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.

Фоточутливість.

Відома фотосенсибілізуюча та фототоксична дія від середнього до тяжкого ступеня під час застосування лікарських засобів класу хінолінів у 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 спричиняти аналогічні прояви, слід уникати надмірного впливу сонячного випромінювання. У випадку появи фототоксичності застосування препарату слід припинити.

Суперінфекція.

Тривале застосування ципрофлоксацину, як і будь-яких інших антибактеріальних препаратів, може призвести до розвитку суперінфекції. При застосуванні слід брати до уваги ризик потрапляння препарату у носоглотку, що може сприяти виникненню та поширенню бактеріальної резистентності.

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

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.

Алкоголь.

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.

Скелетно-м’язова система.

Загалом ципрофлоксацин не можна застосовувати пацієнтам із захворюваннями сухожиль/ розладами, пов’язаними із застосуванням хінолонів в анамнезі. 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. При виникненні будь-яких ознак тендиніту (таких як болючий набряк, запалення) лікування із застосуванням очних/вушних крапель слід припинити Ураженій кінцівці слід забезпечити спокій.

Ципрофлоксацин застосовувати з обережністю пацієнтам із міастенією гравіс, через можливе загострення симптоматики вказаного захворювання (див. розділ «Побічні реакції»).

Центральна нервова система.

Відомо, що ципрофлоксацин, як і інші хінолони, може спричиняти судоми або знижувати поріг судомної готовності. Повідомляли про випадки розвитку епілептичного статусу. Ципрофлоксацин застосовувати з обережністю пацієнтам із розладами ЦНС, які можуть мати схильність до виникнення судом. При виникненні судом прийом ципрофлоксацину слід припинити (див. розділ «Побічні реакції»). Навіть після першого застосування ципрофлоксацину можуть виникнути психотичні реакції. У поодиноких випадках депресія або психоз можуть прогресувати до суїцидальних думок та вчинків, таких як самогубство або його спроба. У цих випадках застосування ципрофлоксацину слід припинити.

У пацієнтів, які застосовували ципрофлоксацин, повідомлялося про випадки поліневропатії (на основі неврологічних симптомів, таких як біль, печіння, сенсорні розлади або м’язова слабкість, окремо або в комбінації). Застосування ципрофлоксацину слід припинити пацієнтам, які мають симптоми невропатії, зокрема біль, печіння, відчуття пощипування, заніміння та/або слабкість, з метою попередження розвитку необоротних станів (див. розділ «Побічні реакції»).

Серцеві розлади.

Слід з обережністю застосовувати фторхінолони, в тому числі ципрофлоксацин, пацієнтам з відомими факторами ризику подовження інтервалу QT, зокрема:

· при спадковому синдромі подовження інтервалу QT;

· у випадку одночасного застосування препаратів, що можуть подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класів IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди, нейролептики);

· при невідкоригованому електролітному дисбалансі (наприклад гіпокаліємія, гіпомагніємія);

· у разі наявності захворювань серця (наприклад серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Пацієнти літнього віку та жінки можуть виявляти більшу чутливість до препаратів, що подовжують QTc. Тому слід з обережністю застосовувати фторхінолони, у тому числі ципрофлоксацин, у цих групах хворих (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції», «Передозування»).

Гіпоглікемія.

Як і при застосуванні інших хінолонів, найчастіше гіпоглікемія зустрічалася серед хворих на діабет, переважно у пацієнтів літнього віку. Рекомендується проводити ретельний контроль рівня глюкози крові у всіх хворих на діабет (див. розділ «Побічні реакції»).

Шлунково-кишковий тракт.

Виникнення протягом або після лікування тяжкої і стійкої діареї (навіть через декілька тижнів після лікування) може свідчити про розвиток антибіотикасоційованого коліту (такого, що загрожує життю з можливим летальним наслідком) та потребувати невідкладного лікування (див. розділ «Побічні реакції»). У таких випадках застосування ципрофлоксацину необхідно припинити і розпочати відповідну терапію. Лікарські засоби, які пригнічують перистальтику, протипоказані у вказаній клінічній ситуації.

Нирки та сечовидільна система.

Повідомлялося про кристалурію, пов'язану із застосуванням ципрофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти, які приймають ципрофлоксацин, повинні отримувати достатню кількість рідини. Слід уникати надмірної лужності сечі.

Порушення функції нирок.

Оскільки ципрофлоксацин виводиться переважно у незміненій формі нирками, у пацієнтів з порушенням функції нирок необхідно проводити корекцію дози згідно з зазначеним у розділі «Спосіб застосування та дози», щоб уникнути підвищення частоти побічних реакцій, спричинених накопиченням ципрофлоксацину.

Гепатобіліарна система.

При застосуванні ципрофлоксацину повідомлялося про випадки розвитку некрозу печінки та печінкової недостатності, що загрожує життю пацієнта (див. розділ «Побічні реакції»). У випадку появи будь-яких ознак і симптомів захворювання печінки (таких як анорексія, жовтяниця, темна сеча, свербіж або напруженість передньої черевної стінки), лікування слід припинити.

Дефіцит глюкозо-6-фосфат дегідрогенази.

При застосуванні ципрофлоксацину повідомлялося про гемолітичні реакції у пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Слід уникати застосування ципрофлоксацину таким пацієнтам, за винятком випадків, коли потенційна користь переважає потенційний ризик. У такому разі слід спостерігати за можливою появою гемолізу.

Резистентність.

Під час або після курсу лікування ципрофлоксацином резистентні бактерії можуть бути виділені, з або без клінічно визначеної суперінфекції. Може існувати певний ризик виділення ципрофлоксацин-резистентних бактерій під час тривалих курсів лікування та при лікуванні внутрішньолікарняних інфекцій та/або інфекцій, спричинених видами *Staphylococcus* і *Pseudomonas*.

Цитохром P450.

Ципрофлоксацин пригнічує CYP1A2 і тому може спричинити підвищення сироваткової концентрації одночасно застосованих речовин, які також метаболізуються цим ферментом (наприклад теофіліну, клозапіну, оланзапіну, ропініролу, тизанідину, дулоксетину). Отже, за пацієнтами, які застосовують ці речовини одночасно з ципрофлоксацином, слід уважно спостерігати щодо можливого виникнення клінічних ознак передозування. Також може виникнути необхідність у визначенні сироваткових концентрацій (наприклад, теофіліну) (див.

розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вплив на результати лабораторних аналізів.

Ципрофлоксацин *in vitro* може впливати на результати посіву на *Mycobacterium tuberculosis* шляхом пригнічення росту культури мікобактерій, що може призвести до хибно-негативних результатів аналізу посіву у пацієнтів, які приймають ципрофлоксацин.

Особливості застосування, пов'язані з дексаметазоном.

- Для попередження можливої системної адсорбції після закапування лікарського засобу слід утримувати пальцем слізні канали протягом 2–3 хвилини.

- 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, 10 днів або більше, застосуванні кортикостероїдів в око слід регулярно та часто контролювати внутрішньоочний тиск (передусім у пацієнтів, у яких уже спостерігалось підвищення внутрішньоочного тиску внаслідок прийому стероїдів, у пацієнтів із високим внутрішньоочним тиском ще до початку прийому стероїдів та у пацієнтів із глаукомою). Це особливо важливо для дітей, оскільки ризик очної гіпертензії, спричиненої кортикостероїдами, у дітей вищий. 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).

- Застосування місцевих кортикостероїдів не повинно тривати довше тижня, за виключенням випадків ретельного нагляду та вимірювання внутрішньоочного тиску.

- Враховуючи можливість системної абсорбції дексаметазону, можливе виникнення синдрому Кушинга та/або пригнічення функції надниркових залоз, особливо після тривалого безперервного застосування очних крапель дексаметазону у схильних до цього пацієнтів, включаючи дітей і пацієнтів що застосовують інгібітори CYP3A4 (у тому числі ритонавір і кобіцистат). У цих випадках лікування слід поступово припинити.

- Кортикостероїди можуть зменшувати резистентність до бактеріальної, вірусної або грибкової інфекції та маскувати клінічні ознаки інфекції, перешкоджаючи виявленню неефективності антибіотиків. Грибкові інфекції рогівки особливо активно розвиваються при тривалому застосуванні стероїдів. При стійкому утворенні виразок рогівки слід виключити наявність грибкової інфекції у пацієнтів, яких лікують або лікували кортикостероїдами. Лікування слід припинити у разі виникнення грибкової інфекції.

- Кортикостероїди, що застосовуються місцево в око, можуть уповільнювати загоєння ран рогівки. Одночасне застосування місцевих НПЗЗ та кортикостероїдів може сприяти розвитку проблем із загоюванням. (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

- Відомо, що при наявності захворювань, які призводять до потоншання рогівки або склери, місцеве застосування кортикостероїдів може спричинити виникнення перфорацій.

- Можуть виникати порушення зору внаслідок системного і місцевого застосування

кортикостероїдів. Якщо виникає затуманення зору чи інші порушення зору, слід проконсультуватися з офтальмологом для визначення можливих причин, що можуть включати катаракту, глаукому або інші рідкісні захворювання, такі як центральна серозна хоріоретинопатія, що відмічалася після системного застосування кортикостероїдів.

- Препарат слід застосовувати з особливою обережністю та тільки у поєднанні з антивірусною терапією при лікуванні стромального кератиту або увеїту, спричиненого *herpes simplex*. У пацієнтів при системній або місцевій терапії кортикостероїдами, які застосовувалися для лікування інших захворювань, виникав очний *herpes simplex.* Застосування кортикостероїдів при лікуванні *herpes simplex,* за винятком епітеліального кератиту, спричиненого *herpes simplex*, при якому кортикостероїди протипоказані, вимагає особливої обережності; необхідним є періодичне здійснення біомікроскопії із застосуванням щілинної лампи.

- Крім цього, лікарський засіб містить як консервант бензалконію хлорид — це може спричинити подразнення, знебарвлення м’яких контактних лінз.

- Бензалконію хлорид може викликати подразнення очей, особливо при симптомах сухості очей або при захворюваннях рогової оболонки (прозорого переднього шару ока).

- Лікування не слід припиняти передчасно, оскільки раптове припинення місцевого лікування великими дозами стероїдів може зумовити повторне запалення ока.

- При гострих гнійних захворюваннях очей, кортикостероїди можуть маскувати інфекції або поширювати існуючу інфекцію. Якщо лікування триває більше ніж 10 днів, слід контролювати внутрішньоочний тиск.

- Під час тривалого лікування дексаметазоном слід перевіряти стан рогівки флуоресцентним тестом і контролювати внутрішньоочний тиск. У випадку позитивного флуоресцентного тесту або підвищеного внутрішньоочного тиску лікування препаратом треба припинити.

- Повідомлялось про випадки кальцифікації рогівки, що вимагало пересадки рогівки для відновлення зору у пацієнтів, які отримували офтальмологічні препарати, що містять фосфати. При перших ознаках кальцифікації рогівки необхідно припинити застосування засобу і подальше лікування пацієнта проводити засобами, що не містять фосфатів.

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.

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

Пацієнти, 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 краю крапельниці та препарату, необхідно бути обережним і не торкатися повік, прилеглих ділянок або інших поверхонь краєм флакона-крапельниці.

Діти.

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

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.

Фертильність.

Дослідження репродуктивної функції, проведені на щурах і мишах з ципрофлоксацином у дозах, що перевищують звичайну добову пероральну дозу для людини у 6 разів, не виявили жодних ознак порушення фертильності або шкоди плоду. У кроликів ципрофлоксацин, як і більшість протимікробних препаратів, при пероральному застосуванні в дозах 30 та 100 мг/кг/добу спричиняв шлунково-кишкові розлади, що призводили до втрати маси тіла у матері та підвищували частоту переривання вагітності. Дослідження на тваринах показали вплив на статеву систему чоловічих особин. Немає адекватних та добре контрольованих досліджень у вагітних жінок.

Немає даних щодо впливу місцевого застосування ципрофлоксацину та дексаметазону на репродуктивну функцію у жінок.

Немає даних про ефекти місцевого застосування комбінації ципрофлоксацину/дексаметазону на контрацепцію у чоловіків і жінок.

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

При застосуванні лікарського засобу можливі короткочасні 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 діб.

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 діб.

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 цей лікарський засіб двокомпонентний, можливе виникнення побічних реакцій, характерних для обох діючих речовин.

Побічні реакції, спричинені ципрофлоксацином.

Інфекції та інвазії: ячмінь, риніт, загострення інфекційних захворювань рогівки, реактивація або загострення інфекції простого герпесу, пероральний моніліоз, кандидоз, грибкові суперінфекції.

З боку системи кровотворення та лімфатичної системи. Еозинофілія, лейкопенія, анемія,

нейтропенія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, гемолітична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія (що загрожує життю пацієнта), пригнічення функції кісткового мозку (що може загрожувати життю пацієнта).

З боку імунної системи: підвищена чутливість, алергічні реакції, алергічний/ ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції, анафілактичний шок (що загрожує життю пацієнта) (див. розділ «Особливості застосування»), реакції, подібні до сироваткової хвороби.

Порушення обміну речовин та харчування: зниження апетиту,гіперглікемія, гіпоглікемія (див.

розділ «Особливості застосування»).

Психічні розлади: психомоторна збудливість/ тривожність, сплутаність свідомості і дезорієнтація, стривоженість, патологічні сновидіння, депресія (з можливими суїцидальними ідеями / думками або спроби/ вчинення самогубства) (див. розділ «Особливості застосування»), галюцинації, психотичні реакції (з можливими суїцидальними ідеями/думками або спроби/ вчинення самогубства) (див. розділ «Особливості застосування».

З боку нервової системи: дисгевзія, головний біль, плаксивість, запаморочення, парестезії (поколювання) та дизестезії, гіпестезії, тремор, судоми (включаючи епілептичний статус див. розділ «Особливості застосування»), запаморочення, розлади сну, мігрень, порушення координації, порушення ходи, порушення нюху, внутрішньочерепна гіпертензія та псевдопухлини мозку, периферична нейропатія та поліневропатія (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку органів зору: тимчасове відчуття печіння у оці, 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, порушення сприйняття кольорів.

З боку органів слуху: біль у вусі, закладеність вуха, оторея, свербіж у вусі, дзвін у вухах, закупорка тимпаностомічної трубки, зниження гостроти слуху, втрата слуху/ порушення слуху.

З боку серця: тахікардія, шлуночкова аритмія та піруетна тахікардія (torsades de pointes) (визначали переважно у пацієнтів із факторами ризику щодо подовження інтервалу QT), подовження інтервалу QT (див. розділи «Особливості застосування», «Передозування»).

З боку судин: вазодилатація, артеріальна гіпотензія, синкопальний стан, васкуліт.

З боку органів дихання, торакальні та медіастинальні розлади: гіперсекреція носових пазух, диспное (включаючи астматичні стани).

З боку травного тракту: нудота, діарея, біль у животі, у поодиноких випадках антибіотико-асоційований коліт (дуже рідко – з можливим летальним наслідком) (див. розділ «Особливості застосування»), біль у ділянці шлунка та по ходу кишечнику, диспепсія, флатуленція (метеоризм), панкреатит.

З боку гепато-біліарної системи: підвищення рівнів трансаміназ та білірубіну, порушення функції печінки, холестатична жовтяниця, гепатит, некроз печінки (що у рідкісних випадках прогресує до печінкової недостатності, яка загрожує життю пацієнта) (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шкіри та підшкірних тканин: висипання, свербіж, кропив’янка, дерматит, реакції фоточутливості (див. розділ «Особливості застосування»), петехії, мультиформна еритема, вузликова еритема, синдром Стівенса-Джонсона (що потенційно загрожує життю пацієнта), токсичний епідермальний некроліз (що потенційно загрожує життю пацієнта), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП).

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: м’язово-скелетний біль (наприклад

біль у кінцівках, поперековій ділянці, грудній клітині), міалгії, артрит, підвищення м’язового тонусу і судоми м’язів, м’язова слабкість, тендиніт, розриви сухожиль (переважно ахіллових) (див. розділ «Особливості застосування»), загострення симптомів міастенії гравіс (див. розділ «Особливості застосування»), артралгії.

З боку нирок та сечовидільної системи: порушення функції нирок, ниркова недостатність, гематурія, кристалурія (див. розділ «Особливості застосування»), тубулоінтерстиціальний нефрит.

Загальні порушення та реакції у місці введення: гіпертермія, астенія, гарячка, непереносимість препарату, набряки, підвищена пітливість (гіпергідроз).

Лабораторні дослідження: відхилення від норм результатів лабораторних досліджень, підвищення активності лужної фосфатази та амілази у крові, підвищення рівня МНВ (у пацієнтів, які одночасно застосовують антагоністи вітаміну К).

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

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

Повідомлялося про серйозні, а у деяких випадках — летальні (анафілактичні) реакції підвищеної чутливості, іноді після першої дози, у пацієнтів, яким здійснювалася терапія системними хінолонами. Деякі реакції супроводжувалися серцево-судинним колапсом, втратою свідомості, поколюванням, набряком глотки або обличчя, диспное, кропив’янкою та свербежем.

У пацієнтів, які отримували системні фторхінолони, спостерігалися 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 збільшується у пацієнтів, які отримують кортикостероїди, особливо у пацієнтів літнього віку, та при великому навантаженні на сухожилля, включаючи ахіллове сухожилля. На сьогодні клінічні та постмаркетингові дані не продемонстрували 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.

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, потоншання 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.

Інфекції та інвазії: опортуністичні інфекції, очна інфекція (загострення або виникнення вторинної інфекції).

З боку імунної системи: підвищена чутливість, алергічні реакції.

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

З боку ендокринної системи: синдром Кушинга, пригнічення функції наднирників (див. розділ «Особливості застосування»)

З боку органів зору: відчуття дискомфорту в очах, печіння, поколювання, кератит, кон'юнктивіт, сухий кератокон'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, уповільнене загоєння ран рогівки, підвищення внутрішньоочного тиску, зниження гостроти зору, ерозія рогівки, птоз повік, біль в очах, мідріаз, потоншання рогівки, перфорація рогівки, зміни зорового нерва, задня субкапсулярна катаракта, розлади гостроти зору та звуження полів зору (нечітке бачення, втрата зору), увеїт, індукований кортикостероїдами; кальцифікація рогівки, кристалічна кератопатія.

Опис деяких побічних реакцій.

Може виникнути підвищення внутрішньоочного тиску, глаукома і катаракта. Тривале застосування кортикостероїдів може призвести до очної гіпертензії / глаукоми (особливо у пацієнтів, у яких уже підвищувався внутрішньоочний тиск після прийому стероїдів, у пацієнтів з високим внутрішньоочним тиском ще до прийому стероїдів та у пацієнтів з глаукомою), а також розвиток катаракти. Діти і літні люди особливо чутливі до підвищення внутрішньоочного тиску, спричиненого стероїдами.

Підвищення внутрішньоочного тиску при місцевому лікуванні кортикостероїдами зазвичай спостерігається протягом 2 тижнів лікування.

Хворі на цукровий діабет схильні до розвитку субкапсулярної катаракти при місцевому застосуванні стероїдів.

Одразу після застосування препарату може виникнути дискомфорт, подразнення, печіння, поколювання, свербіж і нечіткість зору. Ці прояви, як правило, слабкі і короткотривалі і не мають наслідків.

При захворюваннях, що спричиняють зменшення товщини рогівки, місцеве застосування стероїдів може призвести в деяких випадках до перфорації.

У разі частого закапування може виникнути системне всмоктування та пов'язане з цим пригнічення функції кори надниркових залоз. Повідомлялось про поодинокі випадки кальцифікації рогівки при застосуванні крапель очних, що містили фосфати, у деяких пацієнтів, які мали значні ураження рогівки.

Термін придатності. 3 роки.

Термін придатності після відкриття 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. Не заморожувати!

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.

СЕНТІСС ФАРМА ПВТ. ЛТД. / SENTISS PHARMA PVT. LTD.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Віллідж Кхера Ніхла, Техсіл Налагарх, Дістт. Солан, Хімачал Прадеш, 174 101, India /

Village Khera Nihla, Tehsil Nalagarh, Distt. Solan, Himachal Pradesh, 174 101, India.

Заявник.

СЕНТІСС ФАРМА ПВТ. ЛТД., Індія/ SENTISS PHARMA PVT. LTD.

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.