

## **УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя  
РГУ «Комитета медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»

от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.  
№ \_\_\_\_\_

### **Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

#### **Торговое наименование**

Комбинил-Дуо

#### **Международное непатентованное название**

Нет

#### **Лекарственная форма, дозировка**

Капли глазные и ушные, 5 мл

#### **Фармакотерапевтическая группа**

Органы чувств. Препараты для лечения офтальмологических и отоларингологических заболеваний. Кортикостероиды в комбинации с противомикробными препаратами. Дексаметазон в комбинации с противомикробными препаратами.

Код АТХ S03CA01

#### **Показания к применению**

Лекарственный препарат Комбинил-Дуо показан при лечении следующих заболеваний, вызванных штаммами бактерий, чувствительных к ципрофлоксацину:

*Бактериальные воспалительные заболевания глаза и его придатков у взрослых*

- острый и подострый конъюнктивит
- кератит
- передний увеит
- блефарит и другие воспалительные заболевания век
- профилактика и лечение инфекционных осложнений после ранений глаза и его придатков и при операциях на глазном яблоке.

### *Бактериальные воспалительные заболевания уха у взрослых и детей*

- острый средний отит у пациентов с тимпаностомической трубкой (ОСОТ)
- острый наружный отит (ОНО).

Следует принять во внимание официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных препаратов.

### **Перечень сведений, необходимых до начала применения**

#### ***Противопоказания***

- гиперчувствительность к ципрофлоксацину, другим хинолонам, дексаметазону или к любому из вспомогательных веществ
- герпетический кератит и другие вирусные поражения роговицы и конъюнктивы
- туберкулез глаз
- грибковые поражения глаз
- вирусные инфекции (например, ветряная оспа, простой герпес)
- грибковые инфекции уха
- период беременности и кормления грудью
- детский и подростковый возраст до 18 лет (для применения в офтальмологии)

#### ***Необходимые меры предосторожности при применении***

Лекарственный препарат не предназначен для ингаляций или инъекций.

Длительное использование может приводить к повышению внутриглазного давления с последующим повреждением зрительного нерва, снижением остроты и полей зрения, а также формированию задней субкапсулярной катаракты. При использовании препарата Комбинил-Дуо более 10 дней необходимо контролировать внутриглазное давление.

При острых гнойных инфекциях глаз кортикостероиды могут ухудшить или маскировать симптомы заболевания.

Пациенты, использующие контактные линзы, должны применять препарат Комбинил-Дуо только при снятых линзах и могут надеть их через 20 минут после закапывания препарата. Сразу после закапывания препарата возможно снижение чёткости зрения и замедление психических реакций, поэтому в период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Флакон необходимо плотно закрывать после каждого использования. Не следует прикасаться кончиком пипетки к глазу.

Если при отическом применении оторея сохраняется после полного курса терапии или если возникают два или более эпизода отореи в течение шести месяцев после курса лечения, рекомендуется диагностика и оценка для исключения других основных заболеваний, таких как холестеатома, инородное тело или опухоль.

Как и в случае с другими антибактериальными препаратами, длительное использование препарата может привести к чрезмерному росту

нечувствительных микроорганизмов, включая штаммы бактерий, дрожжей и грибков. Если возникла суперинфекция, следует прекратить применение препарата и начать соответствующую терапию.

Если после проведения рекомендованного курса терапии (одна неделя) сохраняются некоторые признаки и симптомы, рекомендуется переоценка и диагностика основного заболевания и лечения.

Сообщалось о серьезных, иногда со смертельным исходом реакциях гиперчувствительности (анафилактические), некоторые из которых возникали после применения первой дозы у пациентов, получавших системные хинолоны. Некоторые реакции сопровождались сердечно-сосудистым коллапсом, потерей сознания, ангионевротическим отеком (в том числе: отек гортани, глотки или лица), обструкцией дыхательных путей, одышкой, крапивницей и зудом.

Применение препарата следует прекратить при первом появлении кожной сыпи или любых других признаков гиперчувствительности. Серьезные реакции гиперчувствительности могут потребовать оказания неотложной помощи и лечения. Объем неотложной помощи осуществляется по клиническим показаниям.

Воспаление и разрыв сухожилия могут возникнуть при терапии фторхинолонами, включая ципрофлоксацин, особенно у пожилых пациентов и пациентов, которые одновременно применяют кортикостероиды. Поэтому применение препарата Комбинил-Дуо должно быть прекращено при первых признаках воспаления сухожилий.

Кортикостероиды могут снижать устойчивость к бактериальным, вирусным или вирусным инфекциям и способствовать их развитию.

Грибковые заболевания маскируют клинические признаки инфекции, не позволяя распознать неэффективность антибиотика или могут подавлять реакции гиперчувствительности к активным веществам препарата.

#### *Нарушения со стороны зрения при отическом применении*

При системном и местном применении кортикостероидов могут наблюдаться нарушения зрения. Если у пациента появляются такие симптомы, как помутнение зрения или другие нарушения зрения, необходима консультация офтальмолога для оценки возможных заболеваний (катаракта, глаукома или редких заболеваний, таких как центральная серозная хориоретинопатия (CSCR), о которых сообщалось после использования системных и местных кортикостероидов.

#### *Бензалкония хлорид*

Препарат содержит в качестве консерванта бензалкония хлорид в количестве 0,1 мг на 1 мл препарата, который может обесцвечивать мягкие контактные линзы. Линзы следует снимать перед закапыванием препарата и надевать их не ранее, чем через 15 минут. Бензалкония хлорид может вызвать ириты при офтальмологическом применении.

При отическом применении бензалкония хлорид может вызвать кожные реакции.

#### *Взаимодействия с другими лекарственными препаратами*

Исследования взаимодействия с другими лекарственными препаратами не проводились.

Системное всасывание при местном применении незначительно, поэтому вероятность возникновения лекарственных взаимодействий чрезвычайно мала. Индукторы, ингибиторы и субстраты печёночных ферментов: препараты, индуцирующие активность цитохрома P450 3A4 (CYP 3A4) (барбитураты, фенитоин, карбамазепин, рифампицин) могут усилить метаболизм кортикостероидов. Препараты, индуцирующие активность CYP3A4 (кетоконазол, макролиды) потенциально могут вызвать повышение уровня кортикостероидов в плазме. Дексаметазон является умеренным индуктором CYP3A4. Совместный приём с препаратами, метаболизируемыми с помощью CYP3A4 (эритромицин) может повысить их клиренс, снижая их концентрацию в плазме. При сочетании ципрофлоксацина с другими противомикробными лекарственными средствами (бета-лактамы антибиотики, аминогликозиды, клиндамицин, метронидазол) обычно наблюдается синергизм; может успешно применяться в комбинации с азлоциллином и цефтазидимом при инфекциях, вызванных *Pseudomonas spp.*, с мезлоциллином, азлоциллином и другими бета-лактамами антибиотиками:

- при стрептококковых инфекциях; с изоксазолилпенициллинами и ванкомицином
- при стафилококковых инфекциях; с метронидазолом и клиндамицином
- при анаэробных инфекциях.

После местного отического введения в педиатрических группах пациентов с открытыми тимпаностомическими трубками, наблюдались низкие концентрации ципрофлоксацина в плазме крови ( $\geq 0,50$  нг/мл, у 4 из 25 пациентов) и дексаметазона ( $\geq 0,05$  нг / мл у 14 из 24 пациентов) через 6 часов после введения дозы, это приводит к выводу, что клинически значимые лекарственные фармакокинетические взаимодействия для ципрофлоксацина или дексаметазона через связывание с белками или участие в метаболизме P450 с сопутствующими лекарственными препаратами маловероятно для обоих активных веществ препарата после местного отического введения.

Однако есть данные, что системное применение некоторых хинолонов усиливает эффекты пероральных антикоагулянтов, варфарина, производных варфарина и связаны с временным повышением сывороточного креатинина у пациентов, одновременно получающих циклоспорин.

Было доказано, что пероральный прием ципрофлоксацина ингибирует цитохром P450 CYP1A2, изоферменты CYP3A4 и изменяют метаболизм соединений метилксантина (кофеин, теофиллин). После местного отического применения ципрофлоксацина / дексаметазона, концентрация ципрофлоксацина в плазме низкая и маловероятно, что взаимодействие, включающее метаболизм P450 с сопутствующими лекарствами может

привести к клинически значимым изменениям уровня соединений метилксантина в плазме крови.

### ***Специальные предупреждения***

#### *Применение в педиатрии*

Противопоказано применение у детей и подростков до 18 лет при офтальмологическом применении.

Безопасность и эффективность ципрофлоксацина / дексаметазона у детей младше 6 месяцев при остром среднем отите у пациентов с тимпаностомическими трубками и у детей младше 1 года при остром наружном отите не установлены.

Применение ципрофлоксацина / дексаметазона у детей более младшего возраста возможно только после тщательной оценки пользы и возможных рисков лечащим врачом с учетом того, что клинический опыт недостаточен в данных возрастных педиатрических группах пациентов.

#### *Во время беременности или лактации*

Поскольку отсутствуют данные о влиянии комбинации ципрофлоксацина и дексаметазона на репродуктивную функцию и адекватные или хорошо контролируемые исследования у беременных женщин, препарат Комбинил-Дуо не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда это явно необходимо и только если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск для плода.

Ципрофлоксацин и кортикостероиды, выделяются с молоком после перорального приема. Неизвестно, может ли местное применение привести к достаточному системной абсорбции в грудном молоке. Риск для грудного ребенка не может быть исключен. Не рекомендуется применять препарат во время кормления грудью.

#### *Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Пациентам, у которых после аппликации временно теряется четкость зрения, не рекомендуется водить машину или работать со сложной техникой, станками или каким-либо сложным оборудованием, требующим четкости зрения сразу после закапывания.

## **Рекомендации по применению**

### ***Режим дозирования***

#### *Взрослые*

*Бактериальные воспалительные заболевания глаза и его придатков:*

1-2 капли закапывают в конъюнктивальный мешок каждые четыре-шесть часов. Первые 24-48 часов инстилляций могут производиться каждые два часа

#### *Курс лечения:*

- при острых бактериальных конъюнктивитах, блефаритах – от 5 до 14 дней

- при кератитах – 2-4 недели

- для профилактики воспалительных заболеваний после хирургических вмешательств с перфорацией глазного яблока – от 5 дней до 1 мес.

Если препарат используется более 10 дней, следует проводить мониторинг внутриглазного давления пациента.

*Острый средний отит у пациентов с тимпаностомической трубкой*

Закапывать 4 капли в пораженное ухо, 2 раза в день, в течение 7 дней в зависимости от инструкции по инстилляции.

*Острый наружный отит*

Закапывать 4 капли в пораженное ухо, 2 раза в день в течение 7 дней.

*Дети*

Противопоказано применение у детей до 18 лет при местном офтальмологическом применении, в связи с отсутствием клинических данных эффективности и безопасности.

Доказано, что применение препарата безопасно и эффективно у детей в возрасте 6 месяцев и старше для лечения острого среднего отита у пациентов с тимпаностомической трубкой и у детей от 1 года и старше при остром наружном отите. Препарат Комбинил-Дуо можно применять у детей в той же дозе, что и у взрослых.

*Пациенты пожилого возраста*

Никаких различий в безопасности и эффективности между взрослыми и пожилыми пациентами не наблюдалось. Не требуется коррекция дозы.

*Пациенты с печеночной недостаточностью и почечной недостаточностью*

Почечная или печеночная недостаточность (от легкой до умеренной) не влияет на фармакокинетику ципрофлоксацина или дексаметазона после системного введения.

После местного применения препарата Комбинил-Дуо в виде глазных или ушных капель, возможно незначительное увеличение концентрации ципрофлоксацина и дексаметазона в плазме крови у пациентов с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью. Поскольку уровень ципрофлоксацина или дексаметазона в плазме крови незначительный после местного отического введения и хорошо переносится при применении рекомендуемой дозы, не требуется коррекция дозы препарата Комбинил-Дуо у пациентов с нарушением функции почек или печени.

***Метод и путь введения***

Только для местного глазного и ушного применения.

*Местное офтальмологическое применение*

Не следует прикасаться кончиком пипетки к глазам или любой другой поверхности, чтобы избежать загрязнения содержимого флакона. После применения флакон следует плотно закрыть.

После закапывания рекомендуется носослезная окклюзия или прикрытие век. Это снижает системное всасывание и неблагоприятное воздействие лекарственного препарата, применяющегося местно при офтальмологическом применении.

При использовании нескольких офтальмологических препаратов местного применения, необходимо соблюдать интервал между закапываниями как минимум 5 минут. В последнюю очередь следует вводить глазные мази.

#### *Местное отическое применение*

Перед применением хорошо встряхнуть флакон. Необходимо подержать флакон-капельницу в руке несколько минут, чтобы избежать головокружения, которое может возникнуть в результате закапывания холодным препаратом. Пациент должен лечь пораженным ухом вверх и затем капли следует закапать, потянув за ушную раковину. Для пациентов с острым отитом с тимпаностомическими трубками, следует прокачать козелок 5 раз, толкая внутрь для облегчения проникновения капель в среднее ухо. Пациент должен лежать пораженным ухом вверх около 5 минут, чтобы капли препарата попали в ухо. Такую же процедуру повторить, если это необходимо для противоположного уха.

Чтобы предотвратить загрязнение наконечника флакона - капельницы и снизить бактериальный риск, следует соблюдать осторожность, не касаться ушной раковины, наружного слухового прохода и окружающих областей или других поверхностей наконечником капельницы - флакона. Когда флакон не используется, необходимо держать его плотно закрытым до завершения курса лечения.

#### ***Меры, которые необходимо принять в случае передозировки***

##### **Офтальмологическое применение**

*Симптомы:* возникновением точечного кератита, эритемы, повышенного слезоотделения, отека и зуда век.

*Лечение:* специфического антидота нет. Следует промыть глаза водой, отменить препарат и назначить симптоматическую терапию.

##### **Отическое применение**

###### *Симптомы*

Ограниченная удерживающая способность слухового прохода для наружных отических продуктов практически исключает передозировку ототопическим путем. Однако случайный пероральный прием ципрофлоксацина / дексаметазона, приводящий к передозировке или длительная ототопическая терапия, может вызвать подавление оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники (НРА). Снижение скорости роста у детей и / или подавление концентраций кортизола в плазме крови может быть более выраженным после значительной передозировки или длительного лечения (например, несколько месяцев).

Нежелательные реакции применения ципрофлоксацина / дексаметазона бывают временными (от нескольких дней до недели) и легко обратимым без долгосрочных последствий.

###### *Лечение*

Лечение острой передозировки обычно проводится поддерживающей и системной терапией и может первоначально включать вызов рвоты и промывание желудка.

***Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата***

В случае возникновения у вас каких-либо дополнительных вопросов по применению данного лекарственного препарата, обратитесь к своему врачу.

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq$  от  $1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq$  от  $1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

*Очень часто*

- преходящее жжение в глазу
- дискомфорт
- образование белого осадка, обычно при длительном применении препарата в высокой дозе
- суперинфекция

*Часто*

- резь
- покраснение
- зуд глаз
- затуманивание зрения
- преходящий дискомфорт
- замедление заживления ран
- истончение роговицы
- вторичная инфекция (грибковая/бактериальная)
- боль в ушах

*Нечасто*

- конъюнктивит
- кератит
- периокулярный отек
- отек век
- отек лица
- чувство инородного тела в глазу
- фотофобия
- сухость глаза
- повреждение зрительного нерва
- вкусовые перверсии
- кандидоз
- парестезия (покалывание в ушах)
- слезотечение



- оторрея, заложенность ушей
- дискомфорт в ушах
- зуд в ушах
- грибковая инфекция уха
- приливы
- рвота
- дисгевзия
- шелушение кожи
- окклюзия устройства (закупорка тимпаностомической трубки)
- раздражительность
- утомляемость

*Редко*

- аллергические реакции
- кожная сыпь
- роговичные инфильтраты
- головокружение
- головная боль
- гипоакузия (пониженная чувствительность к звукам)
- шум в ушах
- наличие остатков лекарственного препарата в ушной раковине
- эритематозная сыпь

*Очень редко*

- снижение остроты зрения и сужение полей зрения
- формирование катаракты
- при длительном применении возможно повышение внутриглазного давления и глаукома, при истончении роговицы существует опасность перфорации глазного яблока

*Неизвестно*

- нечеткое зрение
- гиперчувствительность
- отек ушной раковины

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан»**

<http://www.ndda.kz>

**Дополнительные сведения**

***Состав лекарственного препарата***

1 мл препарата содержит

активные вещества: ципрофлоксацин гидрохлорид, эквивалентный ципрофлоксацину 3,0 мг, дексаметазон 1,0 мг  
вспомогательные вещества: бензалкония хлорид, динатрия эдетат, гидроксипропилбетациклодекстрин, маннитол, кислота хлористоводородная, вода для инъекций.

**Описание внешнего вида, запаха, вкуса**

Прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

**Форма выпуска и упаковка**

По 5 мл препарата разливают в пластиковый флакон-капельницу с навинчивающимся колпачком или в пластиковый флакон, укупоренный пробкой-капельницей, закрытый пластиковым навинчивающимся колпачком с контролем первого вскрытия.

На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся. По 1 флакону-капельнице или пластиковому флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

**Срок хранения**

3 года.

Период применения после вскрытия флакона 45 суток.

Не применять по истечении срока годности!

**Условия хранения**

Хранить в защищённом от света месте при температуре 15-25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Сведения о производителе**

СЕНТИСС ФАРМА Пвт. Лтд., Индия

212/Д-1, Грин Парк, Нью Дели, Индия

На заводе: Виллидж Кхера Нихла, Техсил Налагарх,

р-н Солан, Химачал Прадеш 174 101

Тел./факс: + 91-11-6868878, +91-11-6868041

Электронная почта: [information@sentisspharma.com](mailto:information@sentisspharma.com)

**Держатель регистрационного удостоверения**

СЕНТИСС ФАРМА Пвт. Лтд., Индия

212, Аширвад Коммершиал Комплекс,

Д-1, Грин Парк, Нью Дели, 110016, Индия

Тел: +91 11 26863503

факс: +91 11 26968517

Адрес электронной почты: [information@sentisspharma.com](mailto:information@sentisspharma.com)

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «Sentiss Kazakhstan» (Сентисс Казахстан),

Республика Казахстан, 050062,

г. Алматы, Ауэзовский район, ул. Кабдолова 16, корпус №1, Бизнес центр «NGDEM», 5-й этаж, помещение №505/3,

Тел./факс: +7 (7272) 76-83-57

Электронная почта: [sentiss\\_kz@sentisspharma.com](mailto:sentiss_kz@sentisspharma.com)