

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Комвео®

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Комвео®

Международное непатентованное наименование:

дексаметазон+левофлоксацин.

Лекарственная форма: капли глазные.

Состав

1 мл препарата содержит:

Действующие вещества: дексаметазон 1,00 мг (в виде дексаметазона натрия фосфата 1,32 мг), левофлоксацин 5,00 мг (в виде левофлоксацина гемигидрата 5,12 мг).

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид (50 % раствор) 0,10 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат 1,47 мг, натрия гидрофосфата додекагидрат 10,00 мг, натрия цитрат 21,00 мг, натрия гидроксид 1 Н и/или хлористоводородная кислота q.s. для доведения рН до $7,2 \pm 0,2$, вода для инъекций до 1 мл.

Описание

Прозрачный раствор зеленовато-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Комбинированное противовоспалительное и противомикробное средство для местного применения (глюкокортикостероид + противомикробное средство - фторхинолон).

Код АТХ: S01CA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Левофлоксацин

Механизм действия

Левофлоксацин активный L-изомер офлоксацина, является антибактериальным препаратом класса фторхинолонов, который блокирует бактериальный тип топоизомеразы II – ДНК-гиразу и топоизомеразу IV. Левофлоксацин преимущественно действует на ДНК-гиразу у грамотрицательных и топоизомеразу IV у грамположительных микроорганизмов. Спектр действия в отношении возбудителей инфекций глаз включает аэробные грамположительные микроорганизмы (например, *S. aureus* MSSA, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, группу *Streptococcus viridans*), аэробные грамотрицательные микроорганизмы (например, *E. coli*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa* местные штаммы) и другие микроорганизмы (например, *Chlamydia trachomatis*).

Левофлоксацин активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов *in vitro* и *in vivo*.

Механизмы развития резистентности

Устойчивость бактерий к левофлоксацину может развиваться преимущественно благодаря двум основным механизмам: снижению интрабактериальной концентрации препарата или изменению целевых ферментов. Изменение участков-мишеней происходит в результате мутаций в хромосомных генах, кодирующих ДНК-гиразу (*gyrA* и *gyrB*) и топоизомеразу IV (*parC* и *parE*; *grlA* и *grlB* у *Staphylococcus aureus*). Резистентность, вызванная низкой интрабактериальной концентрацией, происходит в результате изменения поринов наружной мембраны (*OmpF*), приводящего к снижению проникновения фторхинолонов в грамотрицательные бактерии, либо в результате эффлюксного насоса. Резистентность, вызванная эффлюксным насосом, наблюдалась у пневмококков (*PmrA*), стафилококков (*NorA*), анаэробов и грамотрицательных бактерий. И наконец, резистентность к

хинолонам, опосредованная плазмидами (определяемая геном *qnr*), наблюдалась у *Klebsiella pneumoniae* и *E.coli*.

Перекрестная резистентность

Между препаратами класса фторхинолонов может наблюдаться перекрестная резистентность. Тем не менее, единичные мутации могут и не привести к клинической резистентности, но множественные мутации обычно вызывают клиническую резистентность ко всем препаратам класса фторхинолонов. Изменения поринов наружной мембраны и системы эффлюксного насоса могут обладать широкой субстратной специфичностью, нацеливаясь на несколько классов антибактериальных препаратов и приводя к полирезистентности.

Эффективность и безопасность клинического применения левофлоксацина в терапии инфекций, вызванных нижеперечисленными возбудителями, не установлена в качественных и хорошо контролируемых исследованиях:

грамположительные аэробы - *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus* (группа C/F), *Streptococcus* (группа G), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus viridans*; грамотрицательные аэробы - *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter baumannii*, *Bordetella pertussis*, *Citrobacter (diversus) koseri*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter sakazakii*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Pantoea (Enterobacter) agglomerans*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas fluorescens*; грамположительные анаэробы - *Clostridium perfringens*.

Чувствительные микроорганизмы: аэробные грамположительные микроорганизмы - *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus spp.*, в том числе *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus spp.* (коагулазоотрицательные метициллинчувствительные/лейкотоксинсодержащие/умеренно чувствительные штаммы), в том числе *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительные штаммы), *Staphylococcus epidermidis* (метициллинчувствительные штаммы), *Streptococcus spp.* групп C и G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*

(пенициллинчувствительные/умеренно чувствительные/резистентные штаммы), *Streptococcus* spp. группы *viridans* (пенициллинчувствительные/резистентные штаммы); аэробные грамотрицательные микроорганизмы - *Acinetobacter* spp., в том числе *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacillus actinomycetecomitans*, *Citrobacter freundii*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter* spp., в том числе *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae* (ампициллинчувствительные/резистентные штаммы), *Haemophilus parainfluenzae*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella* spp., в том числе *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* (продуцирующие и непродуцирующие бета-лактамазу штаммы), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae* (продуцирующие и непродуцирующие пенициллиназу штаммы), *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella* spp., в том числе *Pasteurella canis*, *Pasteurella dagmatis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Providencia* spp., в том числе *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas* spp., в том числе *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., в том числе *Serratia marcescens*, *Salmonella* spp.; анаэробные микроорганизмы - *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium* spp., *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Veilonella* spp.; другие микроорганизмы - *Bartonella* spp., *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Legionella* spp., *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia* spp., *Ureaplasma urealyticum*.

Умеренно чувствительные микроорганизмы (МПК более 4 мг/л): аэробные грамположительные микроорганизмы - *Corynebacterium urealyticum*, *Corynebacterium xerosis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus epidermidis* (метициллинрезистентные штаммы), *Staphylococcus haemolyticus* (метициллинрезистентные штаммы); аэробные грамотрицательные микроорганизмы - *Burkholderia cepacia*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter*

coli; анаэробные микроорганизмы - *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovatus*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*

Дексаметазон

Механизм действия

Дексаметазон — синтетический фторированный глюкокортикостероид. Кортикостероиды, такие как дексаметазон, подавляют адгезию васкулярных эндотелиальных клеток, циклооксигеназу I или II и экспрессию цитокинов. Это действие приводит к снижению экспрессии провоспалительных медиаторов и подавлению адгезии циркулирующих лейкоцитов в эндотелии сосудов, а также к снижению проницаемости капилляров и уменьшению вазодилатации, тем самым предотвращая миграцию медиаторов воспаления в пораженную ткань глаза. Дексаметазон обладает выраженным противовоспалительным действием с пониженной минералокортикоидной активностью по сравнению с некоторыми другими стероидами и является одним из самых мощных противовоспалительных средств. Дексаметазон так же оказывает выраженное противоаллергическое и десенсибилизирующее действие.

При местном применении дексаметазон может оказывать системное действие, но только в гораздо более высоких дозах.

Клиническая эффективность

Эффективность лекарственного препарата Комвео® в отношении профилактики и лечения воспаления и развития инфекции после хирургической операции по удалению катаракты у взрослых по сравнению с другими коммерческими препаратами, такими как глазные капли тобрамицин (0,5 %) и дексаметазон (0,1 %), была тщательно изучена в контролируемом клиническом исследовании. Исследователь, отвечающий за оценку параметров исследования, работал с обезличенными данными в группах лечения. Пациентам, которым провели хирургическую операцию по удалению катаракты без осложнений, назначали глазные капли Комвео® по 1 капле 4 раза в день в течение 7 дней, затем в течение следующих 7 дней глазные капли

дексаметазон 0,1 % по 1 капле 4 раза в день или глазные капли тобрамицин + дексаметазон по 1 капле 4 раза в день в течение 14 дней.

Данные об эффективности изучались у 395 пациентов, получавших лекарственный препарат Комвео®, и у 393 пациентов, получавших лекарственный препарат сравнения после хирургической операции по удалению катаракты. После 14 дней лечения доля пациентов без признаков воспаления (основной определяемый параметр исследования) в группе лекарственного препарата Комвео®, за которой следовала группа дексаметазона, по сравнению с группой тобрамицин + дексаметазон составила 95,19 % против 94,91 %, соответственно. Разница между этими двумя показателями составляла 0,0028 (95 % ДИ: [-0,0275; 0,0331]), что продемонстрировало не меньшую эффективность исследуемого лекарственного препарата по сравнению с препаратом сравнения. Во время исследования ни одного случая эндофтальмита не было зарегистрировано ни в одной из групп. В группе пациентов, получавших лекарственный препарата Комвео®, признаки воспаления передней камеры глаза отсутствовали на 4-й день после операции у 73,16 % пациентов и на 8-й день - у 85,57 %. В группе пациентов, получавших тобрамицин + дексаметазон, признаки воспаления передней камеры отсутствовали на 4-й день после операции у 76,84 % и на 8-й день - у 86,77 %. Признаки гиперемии конъюнктивы отсутствовали уже на 4-й день у 85,75 % в группе пациентов, получавших лечение препаратом Комвео®, по сравнению с 82,19 % в группе пациентов, получавших тобрамицин + дексаметазон. Профиль безопасности был одинаковым в обеих группах.

Фармакокинетика

После инстилляций препарата Комвео® в глаза, оба активных ингредиента абсорбируются в ткани глаза и, в значительно меньшей степени, в системный кровоток.

После закапывания в глаза кролика концентрации левофлоксацина в плазме увеличиваются с увеличением дозы после однократного и многократного

введения. Тем не менее, в плазме наблюдаются низкие уровни дексаметазона натрия фосфата. Фактически, дексаметазон натрия фосфат быстро метаболизируется *in vivo* до дексаметазона, который является активным метаболитом. Содержание дексаметазона в сыворотке крови увеличивается при дозировании и после повторной инстилляцией незначительное накопление обоих, левофлоксацина и дексаметазона, очевидно. Уровни содержания как левофлоксацина, так и дексаметазона в тканях глаза (водянистой влаге глаза, роговице и конъюнктиве) более высокие, чем максимальные уровни в плазме после однократного и повторного применения. Так, после 28-дневного курса лечения уровни левофлоксацина и дексаметазона в тканях глаза были в 50-100 раз и в 3-4 раза выше максимальной концентрации (C_{max}) в плазме крови, соответственно.

Сто двадцать пять пациентов, перенесших хирургическую операцию по удалению катаракты, были рандомизированы на 3 группы: левофлоксацин, дексаметазон и препарат Комвео®. Одна капля каждого препарата вводилась за 60 и 90 минут до лимбального парацентеза роговицы. Среднее значение полученных концентраций левофлоксацина составило 711,899 нг/мл (95 % ДИ: 595,538; 828,260) в группе препарата Комвео® по сравнению с 777,307 нг/мл (95 % ДИ: 617,220; 937,394) при введении левофлоксацина отдельно.

Концентрации левофлоксацина в водянистой влаге глаза значительно превышают минимальные подавляющие концентрации для патогенных микроорганизмов, входящих в спектр действия левофлоксацина.

После применения препарата Комвео® концентрация дексаметазона в водянистой влаге глаза достигала 11,774 нг/мл (95 % ДИ: 9,812; 13,736) по сравнению с 16,483 нг/мл (95 % ДИ: 13,736; 18,838), когда дексаметазон применялся отдельно.

Оба дексаметазон и левофлоксацин выводятся через почки.

Показания к применению

Лечение поверхностных бактериальных инфекций глаза, вызванных чувствительными к левофлоксацину микроорганизмами.

Профилактика и лечение воспалительных явлений в послеоперационном периоде экстракции катаракты.

Противопоказания

Гиперчувствительность к действующим (левофлоксацину и дексаметазону) и любому из вспомогательных веществ препарата, а также к другим хинолонам;

- поверхностные формы кератитов, вызванных Herpes simplex, в частности древовидный кератит;
- ветряная оспа и другие вирусные заболевания роговицы и конъюнктивы;
- вакцинация;
- микобактериальные инфекции глаз (в т.ч. туберкулез);
- острые гнойные заболевания органа зрения без сопутствующей противомикробной терапии;
- грибковые заболевания глаз или ранее не леченные паразитарные глазные инфекции;
- нарушение целостности эпителия роговицы, в том числе после удаления инородного тела;
- беременность и период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения препарата у детей не изучались)

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные о применении дексаметазона и левофлоксацина у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

Кортикостероиды проникают через плаценту. Длительное или повторное использование кортикостероидов во время беременности было связано с повышенным риском задержки внутриутробного развития, снижением массы тела при рождении, а также с повышенным риском развития гипертензии, сосудистых нарушений и резистентность к инсулину в зрелом возрасте.

Младенцы, рожденные от матерей, которые получили существенные дозы кортикостероидов во время беременности, должны тщательно наблюдаться для выявления признаков угнетения функции коры надпочечников. В исследованиях на животных было показано, что после системного применения дексаметазон оказывает токсическое действие на репродуктивную функцию. Местное применение дексаметазона также вызывало аномалии развития плода у кроликов. Нельзя исключить возможные системные эффекты ГКС и при местном применении в виде инстилляций в офтальмологии. Таким образом, применение препарата во время беременности противопоказано.

Период грудного вскармливания

Системные кортикостероиды и левофлоксацин поступают в грудное молоко. Нет данных, что количество дексаметазона, поступающее в грудное молоко человека, способно оказывать клиническое воздействие на грудного ребенка. Тем не менее риск для грудного ребенка не может быть полностью исключен. Решение о прекращении грудного вскармливания или о приостановке или прекращении терапии препаратом следует принимать, учитывая пользу терапии для матери и пользу грудного вскармливания для ребенка.

Фертильность

При системном применении кортикостероиды могут оказывать отрицательное влияние на фертильность мужчин и женщин в связи с ингибирующим влиянием на секрецию гормонов гипоталамуса и гипофиза, а также на функцию яичек и яичников. Отсутствуют сведения о влиянии дексаметазона на фертильность при его применении в виде инстилляций. Левофлоксацин не оказывал влияния на фертильность крыс в экспозиции, значительно превышающей таковую у человека при местном применении в виде инстилляций.

Способ применения и дозы

Местно, в виде инстилляций в конъюнктивальную полость.

При остром инфекционном процессе инстиллируют по 1-2 капли раствора в конъюнктивальный мешок пораженного глаза (глаз) каждые 2 часа до 8 раз в сутки в течение первых 2 суток. Затем по 1-2 капли 4 раза в сутки в течение 3-5 суток.

Для профилактики и лечения воспалительных явлений в послеоперационном периоде экстракции катаракты по 1 капле в конъюнктивальный мешок каждые 6 часов, начиная со дня оперативного вмешательства. Продолжительность лечения 7 дней. Преждевременное прерывание лечения нежелательно. В случае пропуска инстилляции препарата лечение следует возобновить со следующей запланированной дозы. Длительность курса лечения определяется тяжестью состояния, в том числе зависит от исхода проведенной операции и определяется врачом на основании клинической картины и данных биомикроскопии. После завершения одной недели терапии глазными каплями Комвео® рекомендуется повторно оценить состояние пациента, чтобы определить необходимость продолжения применения глазных капель с кортикостероидами в качестве монотерапии. Для глазных капель, содержащих в своем составе дексаметазон, общая продолжительность лечения не должна превышать 14 дней, терапия не должна прекращаться резко. Пациента необходимо проинструктировать о необходимости мытья рук перед применением препарата. Необходимо избегать соприкосновения носика флакона с глазом и окружающими тканями, так как это может привести к повреждению глаза. При неправильном обращении с растворами глазных капель они могут быть контаминированы микроорганизмами, вызывающими глазные инфекции. Применение таких растворов может привести к серьезному поражению глаз и ухудшению зрения, вплоть до его утраты. После применения препарата для уменьшения риска развития системных побочных эффектов рекомендуется легкое надавливание пальцем на область проекции слезных мешков у внутреннего угла глаза в течение 2 минут после

инстилляций препарата для предотвращения системной абсорбции препарата через слизистую оболочку носа. При применении нескольких офтальмологических лекарственных препаратов интервал между их инстилляциями должен составлять не менее 5 минут. Глазные мази следует применять в последнюю очередь. Безопасность и эффективность препарата у детей и подростков в возрасте до 18 лет в настоящее время не установлена. Исследования у пациентов с почечной/печеночной недостаточностью не проводились, поэтому препарат Комвео® следует применять с осторожностью у таких пациентов.

Побочное действие

Обзор профиля безопасности препарата

В клинических исследованиях 438 пациентов получили лечение препаратом Комвео®. Никаких серьезных побочных реакций не отмечалось. Наиболее частые несерьезные побочные реакции на препарат — это раздражение глаз, повышение внутриглазного давления и головная боль.

Табулированный список побочных реакций

О следующих побочных реакциях сообщалось у пациентов, применявших препарат Комвео® во время клинических исследований, после хирургического удаления катаракты (в каждой группе побочные реакции представлены в порядке убывающей частоты).

Частота возможных побочных реакций, перечисленных ниже, установлена в соответствии со следующей конвенцией: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), *очень редко* ($< 1/10\ 000$) и *частота неизвестна* (частота не может быть определена на основе имеющихся данных).

Частота встречаемости нежелательных реакций

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: головная боль, дисгевзия

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: раздражение глаз, атипичные ощущения в глазах, повышение внутриглазного давления

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: зуд

Лабораторные и инструментальные данные

Нечасто: повышение внутриглазного давления (*)

(*) > чем на 6 мм рт. ст., означает значительное повышение внутриглазного давления
Побочные реакции, которые были отмечены при раздельном применении действующих веществ данного лекарственного препарата, а значит потенциально могут возникнуть и при применении препарата Комвео®, перечислены ниже:

Левифлоксацин

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: экстраокулярные аллергические реакции, в том числе кожная сыпь

Очень редко: анафилаксия

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: головная боль

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: жжение в глазах, ухудшение зрения и слизистые выделения из глаз

Нечасто: матовость кожи век, хемоз, папиллярная конъюнктивальная реакция, отек век, дискомфорт в глазах, зуд глаз, боль в глазах, конъюнктивальная инъекция, фолликулы конъюнктивы, сухость глаз, покраснение век и светобоязнь.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: Ринит

Очень редко: Отек гортани

Дексаметазон

Нарушения со стороны органа зрения

Очень часто: повышение внутриглазного давления*

Часто: дискомфорт*, раздражение*, жжение*, острая боль*, зуд* и затуманивание зрения *

Нечасто: аллергические реакции, задержка заживления ран, задне-капсулярная катаракта*, суперинфекция, глаукома*

Очень редко: конъюнктивит, расширение зрачка, опущение верхнего века, увеит, вызванный применением кортикостероидов, кальцификация роговицы, кристаллическая кератопатия, изменения толщины роговицы*, отек роговицы, изъязвление роговицы и перфорация роговицы

Нарушения со стороны эндокринной системы

Частота

неизвестна: синдром Кушинга, адренальная супрессия

Осложнения общего характера и местные реакции

Очень редко: отек лица

* см. раздел «Описание отдельных побочных реакций»

Описание отдельных побочных реакций

Повышение внутриглазного давления

Возможно повышение внутриглазного давления (ВГД) и развитие глаукомы. Длительное применение кортикостероидов может привести к повышению внутриглазного давления/глаукоме (особенно у тех пациентов, у которых ВГД повышалось при применении стероидов или у которых ранее было зафиксировано повышение ВГД, или глаукома). Пациенты, страдающие диабетом, так же более склонны к развитию субкапсулярной катаракты вследствие длительного применения местных стероидов.

Послеоперационные побочные реакции

Местные офтальмологические реакции (например, отек роговицы, раздражение глаз, аномальное ощущение в глазу, усиление слезотечения, астиопия, нарушение роговицы, сухость глаз, боль в глазах, глазной дискомфорт, увеит, затуманивание зрения, визуальная яркость, конъюнктивит) и тошнота отмечались во время клинических исследований. Эти реакции обычно легко переносятся, быстро проходят и не имеют последствий. А после операции по удалению катаракты оцениваются, как связанные с самой операцией.

Возможные побочные реакции, связанные с роговицей

В некоторых случаях при заболеваниях, вызывающих истончение роговицы, применение местных стероидов может привести к возникновению перфораций.

О случаях кальцификаций роговицы, связанных с использованием фторсодержащих глазных капель, изредка сообщалось, но лишь у некоторых пациентов, имевших значительные повреждения роговицы.

Дополнительные побочные реакции, наблюдаемые при длительном применении активного вещества левофлоксацин, и, теоретически, способные возникнуть при применении препарата Комвео®

У пациентов, получавших системные фторхинолоны, сообщалось о разрывах сухожилий плеча, кисти, ахиллового или других сухожилий, которые потребовали хирургического вмешательства или привели к длительной потере трудоспособности. Постмаркетинговые исследования и опыт применения системных хинолонов показывают, что риск разрыва сухожилий может быть увеличен у пациентов, получающих кортикостероиды, особенно у пациентов пожилого возраста; и сухожилий, находящихся под большой нагрузкой, включая ахиллово сухожилие.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного препарата является важным. Это позволяет продолжить мониторинг соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Специалисты здравоохранения должны сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений о побочных реакциях.

Передозировка

Симптомы: Общее количество левофлоксацина и дексаметазона, которое содержится в одном флаконе глазных капель, слишком мало, чтобы вызвать токсические эффекты после случайного перорального приема. Симптомами передозировки может быть усиление выраженности нежелательных реакций со стороны органа зрения.

Лечение: После инстилляций избыточного количества препарата в конъюнктивальную полость следует промыть глаз теплой водой. лечение при передозировке симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Исследования взаимодействия не проводились.

Так как максимальная концентрация дексаметазона и левофлоксацина в плазме после местного применения в 1000 раз меньше, чем при пероральном приеме, эффекты взаимодействия с другими лекарственными средствами вряд ли будет клинически значимым.

Одновременное применение пробенецида, циметидина или циклоспорина с левофлоксацином влияет на фармакокинетику левофлоксацина лишь в незначительной степени.

Одновременное использование топических стероидов и местных НПВС (нестероидные противовоспалительные средства) может увеличить вероятность возникновения проблем с заживлением роговицы.

Ингибиторы СYP3A4 (включая ритонавир и кобицистат) могут уменьшать клиренс дексаметазона, что приводит к усилению эффектов. Следует избегать использования таких комбинаций, но если ожидаемая польза превышает риск развития нежелательных эффектов от применения системных кортикостероидов, то необходимо отслеживать появление у пациентов эффектов системных кортикостероидов.

Особые указания

Офтальмологическое действие

Препарат Комвео® предназначен только для местного применения в виде инстилляций и не предназначен для субконъюнктивального введения или для введения в переднюю камеру глаза .

Длительное применение препарата может привести к развитию антибиотикорезистентности в результате чрезмерного роста устойчивых микроорганизмов, включая грибы. В случае развития инфекции следует отменить препарат и назначить лечение другими лекарственными средствами.

При наличии клинических показаний пациент должен быть обследован с помощью дополнительных средств, таких как биомикроскопия с щелевой лампой, а при необходимости, с помощью окрашивания флуоресцеином.

Длительное применение местных офтальмологических стероидов может привести к повышению внутриглазного давления и/или глаукоме с

поражением зрительного нерва, к снижению остроты зрения и дефектам полей зрения, к образованию задней субкапсулярной катаракты. Риск повышения внутриглазного давления и/или образования катаракты вследствие приема ГКС у пациентов с предрасположенностью (например, с сахарным диабетом) более высок. Риск повышения внутриглазного давления увеличивается у пациентов с сопутствующими офтальмогипертензией и/или глаукомой, а также у пациентов с семейным анамнезом глаукомы, но при применении препарата Комвео® в течение рекомендованного курса терапии (7 дней), это маловероятно. В любом случае, следует периодически измерять внутриглазное давление. Риск повышения внутриглазного давления, вызванного кортикостероидами, возрастает у пациентов, имеющих соответствующую предрасположенность (например, у пациентов с диабетом). При применении системных и местных кортикостероидов может возникнуть нарушение зрения. Если у пациента появляются такие симптомы как затуманенное зрение или какое-то другое нарушение зрения, пациента необходимо направить к офтальмологу для установления возможных причин, которые могут быть связаны с осложнениями после хирургической операции по удалению катаракты, развитием глаукомы или редкими заболеваниями, такими как центральная серозная хориоретинопатия (ЦСХР), о случаях которой сообщалось при применении системных и местных кортикостероидов. Офтальмологические кортикостероиды для местного применения могут замедлять процесс заживления роговицы. Местные офтальмологические НПВС так же замедляют заживление роговицы. Одновременное применение местных офтальмологических НПВС и стероидов может увеличить вероятность возникновения проблем с заживлением ран.

Известно, что применение местных кортикостероидов при заболеваниях, которые вызывают истончение роговицы или склеры, могут приводить к возникновению перфораций.

Системное действие

Фторхинолоны могут вызвать аллергические реакции даже при однократном применении. При появлении аллергической реакции на левофлоксацин следует прекратить лечение.

Фторхинолоны для системной терапии, включая левофлоксацин, могут вызывать воспаление или разрыв сухожилия, особенно у пациентов пожилого возраста, и у тех, кто получает сопутствующее лечение кортикостероидами. Поэтому следует проявлять осторожность и при первых признаках воспаления сухожилий прекратить применение препарата Комвео®.

На фоне интенсивной или длительной непрерывной терапии у пациентов с соответствующей предрасположенностью, включая пациентов, получающих ингибиторы СYP3A4 (в том числе ритонавир и кобицистат), может развиваться синдром Кушинга и/или угнетение функции надпочечников, связанное с системной абсорбцией дексаметазона для офтальмологического применения. В этих случаях следует постепенно прекратить лечение.

ГКС для местного применения не должны применяться до установления этиологии поражения глаз.

Сведения об эффективности и безопасности применения левофлоксацина в терапии язв роговицы отсутствуют. В ходе клинических исследований не отмечено образования преципитатов на роговице.

Действие на иммунную систему

Длительное применение (обычно в течение 2 недель после начала лечения) может привести к развитию вторичных глазных инфекций (бактериальных, вирусных или грибковых) в связи с подавлением иммунного ответа или замедлением процесса выздоровления. Кроме того, глазные кортикостероиды для местного применения могут вызывать, усугублять или маскировать проявления и симптомы инфекций глаз, обусловленных условно-патогенными микроорганизмами. Возникновение таких состояний маловероятно при кратковременном применении кортикостероидов, содержащихся в препарате Комвео®.

После применения рекомендуется произвести носослезную окклюзию или осторожно закрыть глаз примерно на 2 мин. Это может снизить системную абсорбцию препарата при местном применении, и тем самым уменьшить вероятность возникновения системных НР.

Вспомогательные вещества

Бензалкония хлорид

В состав препарата входит консервант бензалкония хлорид, который может вызывать раздражение глаз. У пациентов с сопутствующими заболеваниями роговицы и синдромом «сухого» глаза бензалкония хлорид может вызывать развитие точечной и/или язвенной кератопатии. Требуется контроль состояния роговицы таких пациентов в ходе лечения препаратом.

После хирургической операции по удалению катаракты нельзя использовать контактные линзы в течение всего периода лечения препаратом Комвео®.

Использование контактных линз не рекомендуется во время лечения инфекционных или воспалительных заболеваний глаз. Если пациентам разрешено носить контактные линзы, то их необходимо проинструктировать о том, что перед применением препарата следует удалить мягкие контактные линзы и установить их обратно не ранее, чем через 15 мин после закапывания препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Как и в случае применения других глазных капель, возможно временное затуманивание зрения или другие нарушения зрения, которые могут оказать влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. При возникновении затуманивания зрения необходимо дождаться пока зрение прояснится и только затем управлять транспортом или выполнять работы с механизмами.

Исследования о влиянии на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились

Форма выпуска

Капли глазные, 1 мг/мл + 5 мг/мл.

По 5 мл препарата во флакон из ПЭНП со встроенной капельницей из ПЭНП и с навинчивающейся крышкой из ПЭВП. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Срок годности

2 года.

Использовать в течение 28 дней после вскрытия флакона.

Не применять после истечения срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Производитель готовой лекарственной формы, фасовщик (первичная упаковка), упаковщик вторичная упаковка

Тубилюкс Фарма С.П.А.

Виа Костарика 20/22 00071 Помеция (административный центр Рим), Италия

Производитель (выпускающий контроль качества)

АО Сантэн

Келлопортинкату 1, 33100, Тампере, Финляндия

Владелец регистрационного удостоверения

АО Сантэн

Нииттюхаанкату 20, 33720 Тампере, Финляндия

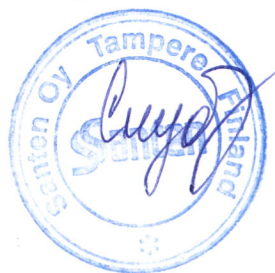
Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Сантэн»

105064, г. Москва, Нижний Сусальный переулок, д. 5, стр. 19, офис 402

Тел. горячей линии: + 7 (499) 677-60-85 (для сообщений о побочных эффектах и запроса медицинской информации профессионалами здравоохранения)
адрес электронной почты: medinfo@santen.ru

Менеджер по регуляторным отношениям



С.В. Чубарева