

Состав

действующие вещества: левофлоксацин, дексаметазон;

1 мл раствора глазных капель содержит дексаметазона (в виде дексаметазона натрия фосфата) 1 мг и левофлоксацина (в виде полугидрата левофлоксацина) 5 мг;

другие составляющие: натрия дигидрофосфат, моногидрат; натрия гидрофосфат, додекагидрат; натрия цитрат; бензалкония хлорид (50% раствор); натрия гидроксид/хлористоводородная кислота разведена; вода для инъекций.

1 капля (около 30 мкл) содержит около 0,03 мг дексаметазона и 0,150 мг левофлоксацина.

Лекарственная форма

Капли глазные, раствор.

Основные физико-химические свойства: прозрачный раствор зеленовато-желтого цвета, свободный от частиц; pH 7,0-7,4; осмоляльность 270-330 мОсм/кг.

Отдельные капли с виду прозрачны и бесцветны.

Фармакотерапевтическая группа

Офтальмологические средства.

Противовоспалительные и антибактериальные средства в сочетании.

Кортикостероиды и антибактериальные средства в сочетании. Дексаметазон и антибактериальные средства.

Код АТХ S01C A01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Левофлоксацин

Механизм действия

Левофлоксацин, активный L-изомер офлоксацина, – это антибактериальное средство группы фторхинолонов, подавляющее активность бактериальных топоизомераз II типа – ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. Действие левофлоксацина в грамотрицательных бактериях направлено преимущественно

на ДНК-гиразу, а в грамположительных бактериях – на топоизомеразу IV. Спектр активности против возбудителей глазных болезней включает в себя аэробные грамположительные микроорганизмы (например *S. aureus* MSSA, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, группу *Streptococcus viridans*), аэробные грамотрицательные бактерии (например *E. coli*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*), другие организмы (например *Chlamydia trachomatis*).

Механизмы возникновения резистентности

Существуют два основных механизма возникновения резистентности бактерий к левофлоксацину: снижение концентрации препарата внутри бактериальной клетки и изменения в наборе ферментов, против которых направлено действие препарата. Такие изменения возникают вследствие мутаций в хромосомальных генах, кодирующих ДНК-гиразу (*gyrA* и *gyrB*) и топоизомеразу IV (*parC* и *parE*; *grlA* и *grlB* в *Staphylococcus aureus*). Причинами возникновения резистентности из-за снижения концентрации препарата внутри бактериальной клетки являются изменения поринов наружной мембраны (*OmpF*), что уменьшает возможность проникновения фторхинолонов внутрь грамотрицательных бактерий, или эффлюксные насосы. Резистентность через эффлюкс описана у пневмококков (*PmrA*), стафилококков (*NorA*), анаэробных и грамотрицательных бактерий. Кроме того, сообщается об опосредованной плазмидами резистентности к хинолонам (определяется геном *qnr*) у *Klebsiella pneumoniae* и *E. coli*.

Перекрестная резистентность

Возможно возникновение перекрестной резистентности между фторхинолонами. Единичная мутация не влечет за собой клинической резистентности, но множественные мутации обычно вызывают клиническую резистентность ко всем лекарственным средствам класса фторхинолонов. Изменения поринов наружной мембраны и системы эффлюкса могут иметь широкую специфичность субстрата, быть направлены против нескольких классов антибактериальных средств и привести к возникновению множественной резистентности.

Критерии интерпретации результатов теста на восприимчивость

Критерии интерпретации отсутствуют.

Дексаметазон

Механизм действия

Кортикостероиды, такие как дексаметазон, оказывают противовоспалительное действие путем ингибирования сосудистых адгезивных молекул эндотелиальных клеток, циклооксигеназы I или II и экспрессии цитокинов. В результате уменьшается экспрессия медиаторов воспаления и подавляется адгезия лейкоцитов к сосудистому эндотелию, предотвращая таким образом их проникновение в воспаленные ткани глаза. Дексаметазон оказывает выраженное

противовоспалительное действие с уменьшенными минералокортикоидными эффектами по сравнению с некоторыми другими стероидами и является одним из наиболее сильнодействующих противовоспалительных средств. Клиническая эффективность

Применение препарата ДУКРЕССА® изучали в контролируемом исследовании для подтверждения его не меньшей эффективности по сравнению со стандартным лечением доступными на рынке глазными каплями с тобрамицином (0,5%) и дексаметазоном (0,1%) для профилактики, лечения воспаления и предотвращения инфекций, связанным с хирургическим вмешательством по поводу катаракты у взрослых. Исследователь, ответственный за оценку параметров исследования, не имел доступа к данным относительно назначенного пациентам лечения. Пациентам, у которых операция по удалению катаракты прошла без осложнений, назначали глазные капли ДУКРЕССА® по 1 капле 4 раза в день в течение 7 дней, затем глазные капли с дексаметазоном 0,1 % по 1 капле 4 раза в день еще на 7 дней или глазные капли по сравнению с тобрамицином + дексаметазоном по 1 капле 4 раза в день в течение 14 дней.

Данные об эффективности получали у 395 пациентов, которые после операции по удалению катаракты получали препарат ДУКРЕССА, и у 393 пациентов, получавших препарат сравнения. После завершения 14 дней лечения доля больных без признаков воспаления (первичная конечная точка исследования) в группе, получавшей препарат ДУКРЕССА и дексаметазон, по сравнению с группой, получавшей тобрамицин + дексаметазон, составляла 95,19% и 94,91% соответственно. Разница между двумя указанными долями пациентов составляла 0,0028 (95% ДИ: [-0,0275; 0,0331]), что не продемонстрировало разницы в эффективности исследуемой схемы лечения и схемы сравнения. В ходе исследования ни в одной из групп не было зафиксировано случаев эндофтальмита. Признаки воспаления передней камеры в группе, получавшей капли глазные ДУКРЕССА, отсутствовали у 73,16% на 4-й день и у 85,57% пациентов на 8-й день после операции. В группе, получавшей тобрамицин+дексаметазон, признаки воспаления передней камеры отсутствовали у 76,84% на 4-й день и у 86,77% больных на 8-й день. Гиперемия конъюнктивы исчезла уже на 4-й день у 85,75% пациентов в группе препарата ДУКРЕССА по сравнению с 82,19% в группе тобрамицин + дексаметазон соответственно. Профиль безопасности был одинаковым в обеих группах.

Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам отказалось от обязательства предоставлять результаты исследований безопасности и эффективности применения лекарственного средства ДУКРЕССА® для профилактики и лечения воспаления и предотвращения инфекций, связанных с хирургическим вмешательством по поводу катаракты, во всех подгруппах популяции детей (для

получения информации относительно применение детям см. в разделе «Способ применения и дозы»).

Фармакокинетика

Инстилляцией препарата ДУКРЕССА в глаза приводит к всасыванию обоих действующих веществ в ткани глаз и в гораздо меньшем количестве – в системное кровообращение.

После инстилляций препарата в глаза кролика концентрация левофлоксацина в плазме крови увеличивается с увеличением дозы после однократного или многократного введения. В плазме определяются низкие уровни дексаметазона фосфата натрия. Фактически дексаметазона натрия фосфат быстро метаболизируется *in vivo* в дексаметазон, являющийся активным метаболитом. Содержание дексаметазона в сыворотке крови увеличивается с дозой, а после повторных введений препарата наблюдается незначительное накопление как левофлоксацина, так и дексаметазона. Уровни левофлоксацина и дексаметазона в тканях глаза (водянистая влага, роговица и конъюнктивы) после одной и повторных инстилляций оказываются выше максимальной концентрации в плазме. В частности, после 28-дневного лечения уровень левофлоксацина и дексаметазона в тканях глаза соответственно в 50–100 раз и в 3–4 раза выше уровня Стан в плазме крови. 125 пациентов, перенесших операцию по удалению катаракты, были случайным образом распределены на 3 группы по применению лекарственных средств: левофлоксацина, дексаметазона и препарата ДУКРЕССА. Одну каплю каждого препарата инстиллировали за 90 и 60 минут до лимбального парacenteза. Среднее наблюдаемое значение концентрации левофлоксацина составляло 711,899 нг/мл (95% ДИ: 595,538; 828,260) в группе лекарственного средства ДУКРЕССА® по сравнению с 777,307 нг/мл (95% ДИ: 7,9) как монотерапия. Концентрации левофлоксацина в водянистой влаге значительно выше, чем минимальные ингибирующие концентрации глазных патогенов в диапазоне активности левофлоксацина.

При применении препарата ДУКРЕССА концентрация дексаметазона достигала 11,774 нг/мл (95% ДИ: 9,812; 13,736) по сравнению с 16,483 нг/мл (95% ДИ: 13,736; 18,838) при применении декса. И левофлоксацин и дексаметазон выводятся с мочой.

Показания

Лекарственное средство ДУКРЕССА, капли глазные, раствор, предназначенный для профилактики и лечения воспаления и профилактики инфекций, связанных с хирургическим вмешательством по поводу катаракты у взрослых.

Следует рассмотреть необходимость получения официальных рекомендаций по надлежащему применению антибактериальных средств.

Противопоказание

- Повышенная чувствительность к действующим веществам: левофлоксацину (или другим хинолонам) и дексаметазону (или другим стероидам) – или любому из вспомогательных веществ.
- Простой герпес, кератит, ветряная оспа, коровья оспа и другие вирусные заболевания роговицы и конъюнктивы.
- Микобактериальные инфекции глаза, вызванные, в частности, кислотостойкими бактериями, такими как *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* или *Mycobacterium avium*.
- Грибковые заболевания глазных структур.
- Нелеченая гнойная инфекция глаза.
- Перфорация роговицы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились.

Поскольку максимальные концентрации левофлоксацина и дексаметазона в плазме крови после введения в глаз по крайней мере в 1000 раз ниже концентраций, о которых сообщается после приема стандартных пероральных доз, взаимодействие с другими препаратами для системного использования вряд ли будет иметь клиническое значение.

Одновременное применение пробенецида, циметидина или циклоспорина с левофлоксацином изменило некоторые фармакокинетические параметры левофлоксацина, но не до клинически значимого уровня.

Одновременное применение местных стероидов и местных НПВС может увеличить вероятность возникновения проблем с заживлением роговицы.

Ингибиторы CYP3A4 (в том числе ритонавир и кобицистат) могут снижать клиренс дексаметазона, что приводит к усилению его эффекта. Эти комбинации следует избегать, если польза не преобладает повышенный риск побочных эффектов системных кортикостероидов, и в этом случае пациенты должны находиться под наблюдением для предупреждения возникновения системных эффектов кортикостероидов.

Особенности по применению

Очные эффекты

Лекарственное средство ДУКРЕССА® предназначено только для офтальмологического применения. Лекарственное средство ДУКРЕССА нельзя вводить субконъюнктивально. Раствор не следует вводить непосредственно в переднюю камеру глаза.

Длительное применение может вызвать стойкость к антибиотикам в результате чрезмерного роста невосприимчивых организмов, включая грибы. Если развилась инфекция, то лечение следует прекратить и использовать альтернативную терапию. Во всех случаях, когда этого требует клиническая оценка, необходимо провести осмотр пациента с использованием, например, биомикроскопии с щелевой лампой и в соответствующих случаях флуоресцентной окраски.

Длительное применение местных офтальмологических кортикостероидов может привести к глазной гипертензии/глаукоме, но это маловероятно при использовании лекарственного средства ДУКРЕССА в течение рекомендуемого периода лечения (7 дней). В любом случае рекомендуется часто проверять внутриглазное давление. Вероятность вызванного кортикостероидами повышения внутриглазного давления увеличивается у пациентов с факторами риска (например, при сахарном диабете).

При системном и местном применении кортикостероидов могут быть зафиксированы нарушения зрения. Если у пациента проявляются такие симптомы, как помутнение зрения или другие нарушения со стороны зрительной системы, его следует направить в офтальмолог для оценки возможных причин, которые могут быть связаны с осложнениями после операции по удалению катаракты, развитием глаукомы или редкими заболеваниями, такими как центральная серозная хориоретинопатия (ЦСХР), о которых было доложено после применения системных и местных кортикостероидов.

Местные офтальмологические кортикостероиды могут замедлить заживление ран роговицы. Известно также, что местные нестероидные глазные противовоспалительные средства (НПВС) замедляют или задерживают заживление. Одновременное использование местных НПВС и глазных стероидов может увеличить вероятность возникновения проблем с заживлением. Известно, что при заболеваниях, вызывающих утончение роговицы или склеры, при использовании местных кортикостероидов могут возникнуть перфорации.

Системные эффекты

Фторхинолоны связывали с реакциями гиперчувствительности даже после одной дозы. При возникновении аллергической реакции на левофлоксацин следует прекратить прием лекарственного препарата.

При системной терапии фторхинолоном, в том числе левофлоксацином, возможны воспаление и разрыв сухожилий, особенно у пожилых пациентов и одновременно лечащихся кортикостероидами. Поэтому при первых признаках воспаления сухожилий следует проявлять осторожность и прекратить терапию препаратом ДУКРЕССА (см. раздел «Побочные реакции»). После интенсивной или длительной непрерывной терапии у подверженных пациентов, включая детей и пациентов, получавших ингибиторы СYP3A4 (включая ритонавир и кобицистат), могут возникать синдром Кушинга и/или угнетение надпочечников, связанные с системной абсорбцией глазного дексаметазона. В этих случаях лечение следует постепенно прекращать.

Воздействие на иммунную систему

Длительное применение может также привести к развитию вторичных глазных бактериальных, вирусных или грибковых инфекций (обычно наблюдаются в течение 2 нед после начала лечения) из-за угнетения иммунного ответа или замедления процесса выздоровления. Кроме того, местные глазные кортикостероиды могут стимулировать, усугублять или маскировать признаки и симптомы глазных инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами. При кратковременном лечении кортикостероидами, например лекарственным средством ДУКРЕССА®, возникновение этих состояний ограничено.

Вспомогательные вещества

Бензалкония хлорид

Сообщалось, что хлорид бензалкония вызывает раздражение глаз, сухость глаз и может влиять на слезную пленку и поверхность роговицы. Следует применять с осторожностью пациентам с сухостью глаз и пациентам, у которых роговица может быть повреждена. При длительном использовании пациенты должны находиться под наблюдением.

После операции по удалению катаракты пациенты не должны носить контактные линзы в течение всего периода терапии препаратом ДУКРЕССА.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность

Данные о применении дексаметазона и левофлоксацина беременным женщинам отсутствуют или ограничены.

Кортикостероиды проникают через плаценту. Длительное или повторное применение кортикостероидов в период беременности связано с повышенным риском внутриутробного замедления роста, сниженной массой тела при рождении и риском высокого кровяного давления, сосудистых нарушений и инсулинорезистентности во взрослой жизни. Младенцев, матери которых в период беременности получали значительные дозы кортикостероидов, следует тщательно контролировать по признакам гипoadрeнализма. Исследования кортикостероидов на животных показали репродуктивную токсичность и тератогенное действие.

Поскольку соответствующее системное влияние кортикостероидов после глазного введения не может быть исключено, лечение препаратом ДУКРЕССА не рекомендуется в период беременности, особенно в течение первых трех месяцев, и должно проводиться только после тщательной оценки соотношения риск/польза.

Грудное вскармливание

Системные кортикостероиды и левофлоксацин попадают в грудное молоко. Отсутствуют какие-либо данные о том, попадает ли значительное количество дексаметазона в грудное молоко и может ли оно клинически влиять на младенца. Нельзя исключить риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении/воздержании от терапии препаратом ДУКРЕССА с учетом преимущества кормления грудью для ребенка и пользы терапии для женщины. Фертильность

Системный прием кортикостероидов может изменять мужскую и женскую фертильность, влияя на гормональную секрецию гипоталамуса и гипофиза, а также на гаметогенез яичек и яичников. Неизвестно, снижает ли дексаметазон способность человека к оплодотворению после глазного применения.

Левофлоксацин не вызывал снижения фертильности у крыс при экспозиции, что значительно превышает максимальное влияние на человека после глазного введения.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Как и в случае применения каких-либо глазных капель, временное затуманивание или другие нарушения зрения могут повлиять на способность управлять автотранспортом и работать с другими механизмами. При помутнении зрения пациент должен подождать, пока зрение не станет ясным, прежде чем

сесть за руль или работать с другими механизмами.

Способ применения и дозирование

Дозировка

Применять по 1 капле в конъюнктиву после операции каждые 6 часов. Продолжительность лечения – 7 дней. Не следует прекращать лечение преждевременно.

Если пропустить одну дозу, лечение следует продолжить последующей дозой, как было запланировано.

Рекомендуется повторить обследование пациента для оценки необходимости продолжения применения кортикостероидных глазных капель в качестве монотерапии после завершения одной недели лечения глазными каплями ДУКРЕССА®. Продолжительность этого лечения может зависеть от факторов риска и результатов операции и должна определяться врачом в соответствии с результатами микроскопического исследования с помощью щелевой лампы и в зависимости от тяжести клинической картины. Последующее лечение стероидными глазными каплями не должно превышать 2 нед. Однако необходимо следить за тем, чтобы лечение не было прекращено преждевременно.

Пожилые пациенты

Корректировка дозы для пациентов пожилого возраста не требуется.

Почечная/печеночная недостаточность

Применение препарата ДУКРЕССА пациентам с почечной/печеночной недостаточностью не изучалось, поэтому это лекарственное средство таким пациентам следует применять с осторожностью.

Способ ввода

Для офтальмологического применения.

1 каплю препарата закапывают в латеральную спайку век, одновременно нажимая на медиальную спайку для предотвращения истечения капель.

Пациенты должны быть проинструктированы о том, что необходимо мыть руки перед закапыванием препарата и не допускать контакта кончика флакона с глазами или близлежащими тканями, поскольку это может привести к травме глаз. Пациентов также следует проинструктировать о том, что глазные растворы при неправильном использовании могут быть заражены распространенными бактериями, вызывающими глазные инфекции. Применение загрязненных растворов может привести к серьезному повреждению глаз и дальнейшей потере

зрения.

Окклюзия носослезного канала путем сжатия слезных протоков может уменьшить системную абсорбцию.

При сопутствующем лечении другими глазными каплями инстиллирование следует осуществлять с 15-минутным интервалом.

Дети

Безопасность и эффективность применения лекарственного средства ДУКРЕССА® детям (до 18 лет) не установлены. Данные отсутствуют.

ДУКРЕССА® не рекомендуется для применения детям (до 18 лет).

Передозировка

Общего количества левофлоксацина и дексаметазона натрия фосфата во флаконе препарата ДУКРЕССА слишком мало для того, чтобы вызвать токсическое воздействие после случайного перорального приема.

При местной передозировке лечение следует прекратить. При длительном раздражении глаз (глаза) следует промыть стерильной водой.

Симптоматика, вызванная случайным пероральным приемом, неизвестна. Врач может рассмотреть необходимость промывания желудка или вызывания рвоты.

Побочные эффекты

Резюме профиля безопасности

438 пациентов прошли лечение лекарственным средством ДУКРЕССА в клинических исследованиях. Серьезные побочные реакции не были зафиксированы. Чаще всего сообщалось о несерьезных побочных реакциях – раздражении глаз, глазной гипертензии и головной боли.

Табличный перечень побочных реакций

В ходе клинических испытаний были зарегистрированы следующие побочные реакции, которые наблюдались у пациентов после операций по удалению катаракты (в пределах каждой группы по частоте побочные реакции подаются в порядке ее уменьшения).

Частота возможных побочных реакций, перечисленных ниже, определяется следующими категориями:

Очень частые ³ 1/10

Частые $\geq 1/100$ к $< 1/10$

Нечасто $\geq 1/1000$ до $< 1/100$

Единичные $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$

Редкие $\leq 1/10000$

Неизвестные – частоту возникновения нельзя установить по имеющимся данным

Повышение внутриглазного давления

Возможно повышение внутриглазного давления (ВГД) и развитие глаукомы. Длительное применение кортикостероидов может привести к гипертонии/глаукоме (особенно у пациентов с предварительным повышением ВГД, индуцированным стероидами, или с уже существующим высоким ВГД или глаукомой). Дети и пожилые пациенты могут быть особенно восприимчивы к повышению ВГД, вызванного стероидами (см. раздел «Особенности применения»). Пациенты, страдающие сахарным диабетом, также более подвержены развитию субкапсулярной катаракты после длительного применения стероидов.

Побочные реакции после операции

В ходе клинических исследований сообщалось о нарушениях со стороны органов зрения (например, отек роговицы, раздражение глаз, аномальные ощущения в глазах, увеличение слезотечения, астиопия, заболевания роговицы, сухость в глазах, боль в глазах, дискомфорт в глазах, увеит, помутнение зрения, зрительная яркость, конъюнктивит) и тошнота. Эти реакции, как правило, легкие и преходящие и, по оценкам, связаны с самой операцией по удалению катаракты.

Возможны побочные реакции со стороны роговицы.

При заболеваниях, вызывающих утончение роговицы, местное применение стероидов в некоторых случаях может привести к перфорации роговицы (см. раздел «Особенности применения»).

У некоторых пациентов с значительно поврежденной роговицей очень редко фиксировались случаи кальцификации роговицы в связи с использованием глазных капель, содержащих фосфат.

Дополнительные побочные реакции, которые наблюдались при длительном применении левофлоксацина и могут возникать также в случае применения препарата ДУКРЕССА®

У пациентов, получавших системные фторхинолоны, были зафиксированы разрывы сухожилий плеча, кисти, ахиллового или других сухожилий, требовавших хирургического вмешательства или приводивших к длительной нетрудоспособности.

Исследования и опыт применения с системными хинолонами в послерегистрационный период показывают, что риск этих разрывов может быть увеличен при одновременном применении кортикостероидов, особенно у пациентов с гериатрическими заболеваниями. Также выше риск разрывов сухожилий под высокой нагрузкой, в том числе ахиллова сухожилия (см. раздел «Особенности применения»).

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях

Важно сообщать о предполагаемых побочных реакциях после регистрации препарата. Это позволяет осуществлять постоянный мониторинг баланса соотношения пользы/риска применения лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему отчетности.

Срок годности

3 года.

Утилизировать через 28 дней после первого вскрытия.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 5 мл во флаконе с наконечником-капельницей и крышкой. По 1 флакону в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Сантен АО / Santen Oy

Местонахождение производителя и адрес места его деятельности.

Келлопортинката 1, Тампере, 33100, Финляндия / Kelloportinkatu 1, Tampere, 33100, Финляндия