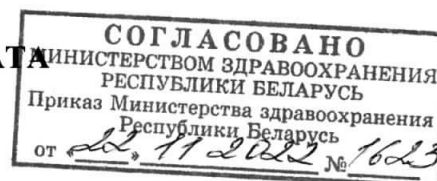


9715 - 2022

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дукресса, капли глазные 1,0 мг/мл + 5,0 мг/мл



2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 мл раствора содержит действующие вещества: 1,0 мг дексаметазона в виде дексаметазона натрия фосфата и 5,0 мг левофлоксацина в виде левофлоксацина гемигидрата.

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

Вспомогательные вещества с установленным эффектом:

1 мл глазных капель содержит 0,05 мг бензалкония хлорида, одна капля содержит около 0,0015 мг бензалкония хлорида.

1 мл глазных капель содержит 4,01 мг фосфатов, одна капля содержит 0,12 мг фосфатов.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капли глазные.

Прозрачный раствор зеленовато-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Глазные капли Дукресса показаны для профилактики и лечения воспаления, а также для профилактики инфекций, связанных с хирургическими операциями по удалению катаракты у взрослых.

При использовании следует принимать во внимание официальное руководство по надлежащему использованию антибактериальных средств.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

По одной капле в конъюнктивальный мешок каждые 6 часов после офтальмологической операции. Продолжительность лечения составляет 7 дней. Не следует прерывать курс лечения.

При пропуске одной дозы лечение продолжают по обычной схеме.

Рекомендуется проводить повторное обследование пациента, чтобы оценить необходимость продолжения приема кортикостероидных глазных капель в виде монотерапии, по завершении одной недели лечения каплями Дукресса. Длительность лечения может зависеть от факторов риска пациента и от исхода хирургической операции и должна определяться врачом с учетом результатов микроскопии глаза с помощью щелевой лампы и в зависимости от тяжести клинической картины. Последующее лечение глазными каплями, содержащими кортикостероиды, обычно не должно превышать более 2-х недель. Однако не следует прекращать лечение преждевременно.

Особые группы пациентов

Дети

Безопасность и эффективность препарата Дукресса у детей и подростков младше 18 лет не установлена. Нет доступных данных.

Глазные капли Дукресса не рекомендованы к применению у детей и подростков в возрасте младше 18 лет.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция рекомендуемой дозировки не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек или печени

Исследования на пациентах с почечной/печеночной недостаточностью не проводились, поэтому препарат Дукресса следует применять с осторожностью у таких пациентов.

Способ применения

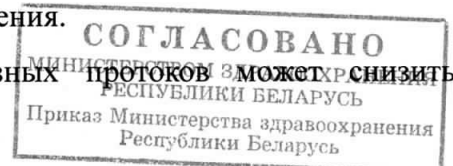
Для офтальмологического применения.

Закапывать по одной капле во внешний угол глаза, прижимая внутренний угол глаза во избежание попадания лекарственного препарата в слезные протоки.

Пациентов следует проинформировать о необходимости мытья рук перед применением препарата и о том, что следует избегать контакта кончика флакона со слизистой оболочкой глаза или окружающими его тканями, так как это может привести к травме глаза.

Пациентов также следует проинформировать о том, что при неправильном применении офтальмологические растворы могут быть загрязнены микроорганизмами, способными вызывать глазные инфекции. Применение загрязненных растворов может привести к серьезному повреждению глаза и последующей потере зрения.

Носолакримальная окклюзия путем компрессии слезных протоков может снизить системную абсорбцию.



При одновременном применении других глазных капель интервал между инстилляциями должен составлять не менее 15 минут.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам, к дексаметазону или к другим стероидам, или к любому из вспомогательных веществ;
- простой герпетический кератит, ветряная оспа и другие вирусные заболевания роговой и слизистой оболочек глаз;
- микобактериальные инфекции глаз, вызванные в том числе кислотоустойчивыми микобактериями, такими как микобактерия туберкулёза, микобактерия лепры или микобактерия авиум;
- грибковые заболевания глаз;
- нелеченая гнойная инфекция глаз.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

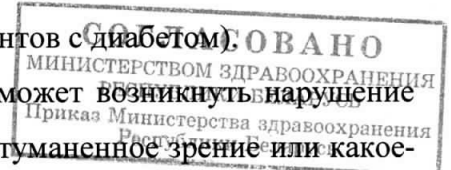
Офтальмологическое действие

Препарат Дукресса предназначен только для офтальмологического применения и не предназначен для введения субконъюнктивально. Не следует вводить раствор непосредственно в переднюю камеру глаза.

Длительное использование 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 кортикостероидов может привести к повышению внутриглазного давления/глаукоме, но при применении препарата Дукресса 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 нестероидные противовоспалительные офтальмологические средства (НПВС) также замедляют заживление роговицы. Одновременное использование местных офтальмологических НПВС и кортикостероидов может увеличить вероятность возникновения проблем с заживлением ран.

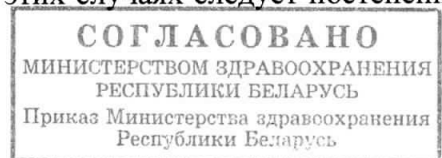
Известно, что применение местных кортикостероидов при заболеваниях, которые вызывают истончение роговицы или склеры, могут приводить к возникновению перфораций.

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 и разрыв сухожилий, 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 Дукресса.

На фоне интенсивной или длительной непрерывной терапии у пациентов с соответствующей предрасположенностью, включая детей и 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.



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 Дукресса.

Вспомогательные вещества

Бензалкония хлорид

Бензалкония хлорид может вызывать раздражение глаз, синдром сухого глаза и воздействовать на слезную пленку и поверхность роговицы. Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с синдромом сухого глаза и у пациентов с поврежденной роговицей. Следует осуществлять наблюдение за пациентами в случае длительного применения.

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

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследований взаимодействия с другими лекарственными препаратами не проводилось.

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

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

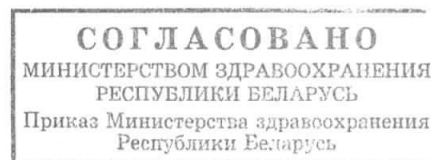
Одновременное использование топических стероидов и местных НПВС может увеличить вероятность возникновения проблем с заживлением ран.

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 эффектов системных кортикостероидов.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

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 может быть



связано с повышенным риском задержки внутриутробного развития, снижением массы тела при рождении, а также с повышенным риском развития гипертензии, сосудистых нарушений и резистентностью 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. Исследования с кортикостероидами на животных показали репродуктивную токсичность и тератогенные эффекты (включая расщелину твердого неба, см. раздел 5.3).

Так как системное значимое воздействие кортикостероидов не может быть исключено после офтальмологического введения препарата, лечение глазными каплями Дукресса не рекомендуется во время беременности, особенно в течение первых трех месяцев; лечение должно проводиться только после тщательной оценки риска и пользы.

Кормление грудью

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. Принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины, необходимо принять решение о том, следует ли прекратить грудное вскармливание или прекратить/воздержаться от терапии препаратом Дукресса.

Фертильность

Системные кортикостероиды могут нарушать фертильность у мужчин и женщин, влияя на гормональную секрецию гипоталамуса и гипофиза, а также на гаметогенез в яичках и яичниках. Неизвестно, влияет ли дексаметазон на фертильность человека после офтальмологического применения.

Левофлоксацин не вызывал ухудшения фертильности у крыс при дозах, значительно превышающих максимальные воздействие на человека после введения в глаза.



4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными 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.

4.8 Нежелательные реакции

Обзор профиля безопасности препарата

В клинических исследованиях 438 пациентов получили лечение препаратом Дукресса. 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 Дукресса 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 ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), неизвестно (частота не может быть установлена на основании имеющихся данных).

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 желудочно-кишечного тракта

Нечасто: тошнота, нарушения со стороны языка

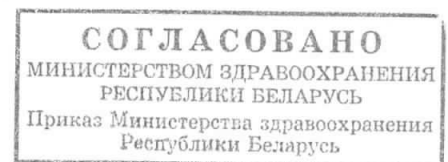
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: зуд

Лабораторные и инструментальные данные

Нечасто: повышение внутриглазного давления (*)

(*) > 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 Дукресса, 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: Матирование 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 затуманенное зрение*
Нечасто: Аллергические реакции, задержка заживления ран, задне-капсулярная катаракта*, оппортунистическая инфекция, 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

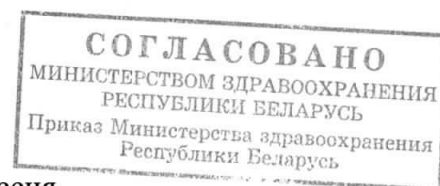
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

- Очень редко: Отек лица

Нарушения со стороны эндокринной системы

- Неизвестно: Синдром Кушинга, адrenaльная супрессия

* смотрите 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). Дети и пожилые пациенты могут быть особенно восприимчивы к повышению ВГД, вызванного применением стероидов (см. раздел 4.4). 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, астигматизм, 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 (см. раздел 4.4).

О случаях кальцификации 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 Дукресса.

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 (см. раздел 4.4).



Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Общее содержание левофлоксацина и дексаметазона в препарате Дукресса слишком мало, чтобы оказывать токсическое действие при случайном проглатывании.

В случае передозировки необходимо прекратить лечение. В случае продолжительного раздражения глаз(а) необходимо промыть стерильной водой.

Симптоматология из-за случайного проглатывания не известна. Врач может посоветовать промывание желудка или очищение желудка рвотой.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Офтальмологические препараты.

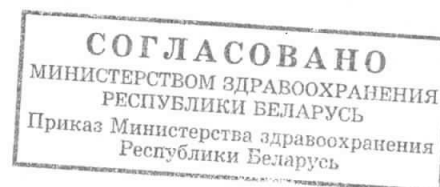
Противовоспалительные и противомикробные препараты в комбинации. Дексаметазон в комбинации с противомикробными препаратами.

Код АТХ: S01CA01.

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 микроорганизмов и топоизомеразу IV у грамположительных. Спектр действия в отношении возбудителей инфекций глаз включает аэробные грамположительные микроорганизмы (например, *S. aureus* MSSA, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, группу стрептококков вириданс), аэробные грамотрицательные микроорганизмы (например, *E. coli*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa* местные штаммы), и другие микроорганизмы (например, *Chlamydia trachomatis*).

Механизмы формирования резистентности

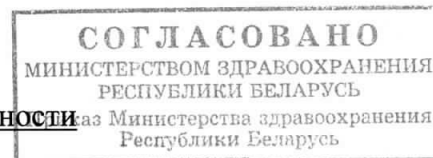
Устойчивость бактерий к левофлоксацину может развиваться преимущественно благодаря двум основным механизмам: снижению интрабактериальной концентрации препарата или изменению целевых ферментов. Изменение участков-мишеней происходит в результате мутаций в хромосомных генах, кодирующих ДНК-гиразу (*gyrA* 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.

Критерии интерпретации результатов определения чувствительности

Не существует критериев интерпретации.



Дексаметазон

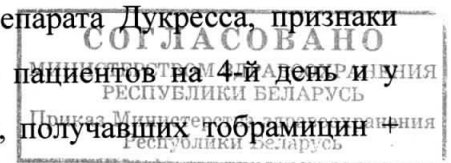
Механизм действия

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, тем самым предотвращая их миграцию в воспаленную 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.

Клиническая эффективность

Эффективность лекарственного препарата Дукресса 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 (0,3%) 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 Дукресса 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 Дукресса, 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 Дукресса с последующим приемом группой 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 препарат Дукресса, признаки воспаления передней камеры глаза отсутствовали у 73,16% пациентов на 4-й день и у 85,57% – на 8-й день после операции. В группе пациентов, получавших тобрамицин + дексаметазон признаки воспаления передней камеры, отсутствовали у 76,84% на 4-й день и у 86,77% – на 8-й день после операции. Признаки гиперемии конъюнктивы отсутствовали уже на 4-й день у 85,75% в группе пациентов, получавших лечение препаратом Дукресса по



НД РБ
9715 - 2022

сравнению с 82,19% в группе пациентов, получавших тобрамицин + дексаметазон. Профиль безопасности был одинаковым в обеих группах.

Дети

Европейское агентство по контролю за оборотом лекарственных средств отказалось от обязательств по предоставлению результатов исследований лекарственного препарата Дукресса, предназначенного для профилактики и лечения воспаления и профилактики инфекции после хирургической операции по удалению катаракты, во всех подгруппах пациентов детского возраста (информацию о применении у пациентов детского возраста см. в разделе 4.2).

5.2 Фармакокинетические свойства

После инстилляций препарата Дукресса 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, дексаметазона натрия фосфат быстро метаболизируется *in vivo* до дексаметазона, который является активным метаболитом. Содержание дексаметазона в сыворотке крови увеличивается при дозировании, и после повторной инстилляций заметно незначительное накопление и левофлоксацина, и дексаметазона. 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 Дукресса. Одна капля каждого препарата вводилась за 60 и 90 минут до лимбального парacenteза роговицы. Среднее значение полученных концентраций левофлоксацина составило 711,899 нг/мл (95% ДИ: 595,538; 828,260) в группе препарата Дукресса 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.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

После применения препарата Дукресса, 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 как монотерапия.

Левифлоксацин и дексаметазон выводятся через почки.

5.3 Данные доклинической безопасности

Исследования глазной токсичности в повторных дозах с фиксированной комбинацией Левифлоксацин/дексаметазон в течение 28 дней у кроликов выявили системную токсичность, обусловленную преувеличенными фармакологическими эффектами дексаметазона (очаговый канальцевый некроз и гломерулопатия с некрозом и/или отложением гиалина в почках, гипертрофия печени с внутриклеточными гиалиновыми включениями и одноклеточным некрозом, атрофия коры надпочечников и уменьшение количества лимфоцитов вследствие атрофии селезенки, тимуса и лимфатических узлов).

Такие эффекты наблюдались только при примерно в 3 раза более высоких экспозициях, чем достигалось при максимальной рекомендуемой глазной дозе человека, что указывает на малую релевантность для клинического применения.

В исследованиях на животных было показано, что ингибиторы гиалуроната вызывают нарушения роста суставов, несущих вес. Как и другие фторхинолоны, Левифлоксацин оказывал воздействие на хрящи (пузыри и полости) у крыс и собак после высоких пероральных доз.

Генотоксичность и канцерогенность

Дексаметазон и Левифлоксацин не выявили клинически значимого генотоксического или канцерогенного потенциала.

Репродуктивная токсичность:

Левифлоксацин не влиял на фертильность и нарушал эмбрионально-плодное развитие у животных только при воздействии, значительно превышающем то, которое достигается при офтальмологическом применении в рекомендуемой терапевтической дозе у человека. Местное и системное введение дексаметазона нарушало мужскую и женскую фертильность и вызывало тератогенные эффекты, включая образование расщелины неба, задержку внутриутробного роста и смертность плода. Также наблюдалась пери- и постнатальная токсичность дексаметазона.

Фототоксический потенциал:

Исследования на мышах после перорального и внутривенного введения показали, что Левифлоксацин обладает фототоксической активностью только в очень высоких дозах.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия дигидрофосфата моногидрат

Натрия гидрофосфата додекагидрат

Натрия цитрат

Бензалкония хлорид

Натрия гидроксид или хлористоводородная кислота (для корректировки pH)

Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок хранения

3 года.

Использовать в течение 28 дней после вскрытия флакона.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

6.5 Характер и содержимое первичной упаковки (контейнера)

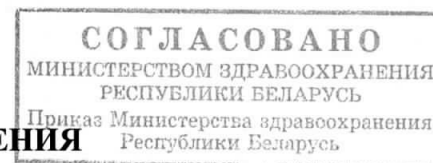
По 5 мл во флаконе из полиэтилена низкой плотности (ПЭНП) с насадкой-капельницей из ПЭНП и навинчивающейся крышкой из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП).

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

Отпускается по рецепту.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Любые неиспользованные лекарственные средства или отходы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.



7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО Сантен, Нииттюхаанкату 20, 33720 Тампере, Финляндия

9715 - 2022

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Представительство компании «Santen Oy» (Финляндия) в Республике Беларусь

Претензии потребителей направлять по адресу:

220028 г. Минск, ул. Маяковского, 144, пом. 8, каб. 12.

Адрес электронной почты:

safetyRU@santen.com

santen@tut.by

Телефон: +375 (17) 316 77 65

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

11129/22

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ

Дата выдачи первого удостоверения: 07.07.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

<{ММ/ГГГГ}> <{МЕСЯЦ ГГГГ}>

