



Rx **Ducessa**<sup>®</sup>

**1 mg/ml + 5 mg/ml, dung dịch nhỏ mắt**

<dexamethason 0,1%, levofloxacin 0,5%>

**Santen**

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

#### [THÀNH PHẦN]

**Thành phần hoạt chất:** Mỗi lọ 5 mL dung dịch nhỏ mắt chứa 6,60 mg dexamethason natri phosphat tương đương với 5 mg dexamethason và 25,60 mg levofloxacin hemihydrat tương đương với 25 mg levofloxacin.

**Thành phần tá dược:** Natri dihydrogen phosphat monohydrat, dinatri phosphat dodecahydrat, natri citrat, benzalkonium clorid, natri hydroxyd, acid hydrocloric, nước pha tiêm.

#### [DẠNG BẢO CHẾ]

Dung dịch nhỏ mắt.

Ducessa là một dung dịch nhỏ mắt thân nước trong, màu vàng xanh, vô khuẩn. Sản phẩm có pH 7,0-7,6 và áp suất thẩm thấu 270-330 mOsm/Kg.

#### [CHỈ ĐỊNH]

Dung dịch nhỏ mắt Ducessa được chỉ định để dự phòng và điều trị viêm và dự phòng các nhiễm khuẩn liên quan đến phẫu thuật đục thủy tinh thể ở người lớn.

Nên cân nhắc tuân theo các hướng dẫn chính thức về sử dụng hợp lý thuốc kháng sinh.

#### [LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG]

##### **Thuốc nhỏ mắt**

##### **Liều dùng**

Nhỏ 1 giọt vào túi kết mạc sau khi phẫu thuật mỗi 6 giờ. Thời gian điều trị là 7 ngày. Lưu ý không dùng điều trị sớm.

Nếu quên nhỏ 1 liều, nên tiếp tục điều trị với liều tiếp theo như kế hoạch.

Khuyến cáo đánh giá lại bệnh nhân để xem xét sự cần thiết của việc tiếp tục dùng thuốc nhỏ mắt corticosteroid đơn trị liệu sau khi hoàn thành 1 tuần điều trị với dung dịch nhỏ mắt Ducessa. Thời gian điều trị có thể phụ thuộc vào các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân và kết quả phẫu thuật, và phải được bác sỹ xác định qua các kết quả soi hiển vi đèn khe và tùy thuộc vào mức độ nặng của bệnh cảnh lâm sàng. Một đợt điều trị bằng thuốc nhỏ mắt steroid tiếp theo thông thường không nên vượt quá 2 tuần. Tuy nhiên, cần lưu ý không dùng điều trị sớm.

##### **Trẻ em**

Tính an toàn và hiệu quả của Ducessa ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Chưa có dữ liệu.

Không khuyến cáo dùng Ducessa cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi.

##### **Bệnh nhân cao tuổi**

Không cần thiết phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

### **Sử dụng trên bệnh nhân suy gan/ suy thận**

Ducressa chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan/ suy thận, do đó cần thận trọng khi dùng Ducressa cho các bệnh nhân này.

### **Cách dùng**

Dùng nhỏ mắt.

Nhỏ một giọt vào khe mắt ngoài và ấn vào khe mắt trong để ngăn ngừa thuốc chảy hết.

Nên hướng dẫn bệnh nhân rửa tay trước khi dùng và tránh chạm đầu lọ thuốc vào mắt hoặc các vùng xung quanh do điều này có thể gây tổn thương cho mắt.

Cũng nên hướng dẫn cho bệnh nhân nếu dung dịch nhỏ mắt không được xử lý đúng cách có thể bị nhiễm các vi khuẩn thường gặp gây ra các nhiễm khuẩn mắt. Mắt có thể bị tổn thương nghiêm trọng và mất thị lực sau đó do dùng các dung dịch bị nhiễm bẩn này.

Việc chặn ống lệ mũi bằng kỹ thuật ấn ống lệ có thể làm giảm hấp thu toàn thân.

Trong trường hợp điều trị đồng thời với các dung dịch nhỏ mắt khác, nên nhỏ cách nhau 15 phút.

### **Xử lý thuốc sau khi sử dụng**

Thuốc kháng sinh chưa sử dụng hoặc dung dịch thuốc kháng sinh còn thừa cũng như các vật liệu đã sử dụng trong quá trình dùng thuốc nên được loại bỏ theo các yêu cầu của quốc gia.

### **[CHỐNG CHỈ ĐỊNH]**

- Quá mẫn cảm với hoạt chất levofloxacin hoặc các quinolon khác, với dexamethason hoặc các steroid khác, hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc;
- Viêm giác mạc do herpes simplex, thủy đậu và các bệnh giác mạc và kết mạc do virus khác;
- Các nhiễm khuẩn mycobacteria trên mắt gây bởi, nhưng không giới hạn ở các trực khuẩn kháng acid như *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, hoặc *Mycobacterium avium*;
- Các bệnh nhiễm nấm ở cấu trúc mắt;
- Các nhiễm khuẩn có mũ chưa được điều trị ở mắt.

### **[CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC]**

#### **Ảnh hưởng trên mắt**

Chỉ dùng Ducressa để nhỏ mắt. Không tiêm Ducressa dưới kết mạc. Không đưa trực tiếp dung dịch này vào tiền phòng của mắt.

Dùng kéo dài có thể gây đề kháng kháng sinh dẫn đến tăng trưởng quá mức các sinh vật không nhạy cảm với thuốc, kể cả nấm. Nếu vẫn bị nhiễm khuẩn, cần ngừng điều trị và sử dụng liệu pháp thay thế.

Khi có chỉ định lâm sàng, bệnh nhân cần được kiểm tra với sự hỗ trợ của các phương pháp phóng đại, như soi hiển vi sinh học đèn khe và nhuộm fluorescein nếu phù hợp.

Việc dùng kéo dài các corticosteroid tại mắt có thể gây tăng nhãn áp/ glôcôm nhưng khó có thể xảy ra nếu dùng Ducressa trong thời gian khuyến cáo điều trị là 7 ngày. Trong bất kỳ trường hợp nào, khuyến cáo kiểm tra áp lực nội nhãn thường xuyên. Nguy cơ tăng áp lực nội nhãn gây bởi corticosteroid tăng lên ở các bệnh nhân có nguy cơ cao (ví dụ: bệnh nhân đái tháo đường).

Có thể có báo cáo rối loạn thị lực khi sử dụng corticosteroid tại chỗ hoặc toàn thân. Nếu có các triệu chứng như nhìn mờ hoặc các rối loạn thị lực khác, bệnh nhân nên đến thăm khám bác sĩ nhãn khoa để được đánh giá các nguyên nhân, có thể có liên quan đến biến chứng phẫu thuật đục thủy tinh thể, bị glôcôm hoặc các bệnh hiếm như bệnh hắc-võng mạc trung tâm thanh dịch (central serous chorioretinopathy - CSCR), như đã được báo cáo sau khi dùng corticosteroid tại chỗ và toàn thân.



Các corticosteroid dùng tại mắt có thể làm chậm lành vết thương giác mạc. Các NSAID dùng tại mắt cũng được biết là làm chậm hoặc cản trở lành vết thương. Sử dụng đồng thời NSAID và steroid tại mắt có thể làm tăng khả năng có các vấn đề về lành vết thương.

Với các bệnh làm mỏng giác mạc hoặc củng mạc, thủng giác mạc hoặc củng mạc được biết đã xảy ra khi dùng các corticosteroid tại chỗ.

### **Ảnh hưởng toàn thân**

Các fluoroquinolon có liên quan đến các phản ứng quá mẫn, kể cả sau khi dùng một liều duy nhất. Nếu xảy ra phản ứng dị ứng với levofloxacin, ngưng dùng thuốc.

Có thể xảy ra viêm và đứt gân khi điều trị bằng fluoroquinolon dùng toàn thân bao gồm levofloxacin, đặc biệt ở bệnh nhân lớn tuổi và bệnh nhân đang được điều trị đồng thời với các corticosteroid. Do đó, thận trọng khi dùng và ngừng điều trị với Ducessa ngay khi thấy dấu hiệu đầu tiên của viêm gân (xem mục **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**).

Hội chứng Cushing và/hoặc ức chế tuyến thượng thận liên quan đến hấp thu toàn thân dexamethason dùng tại mắt có thể xảy ra sau khi điều trị liên tục hoặc kéo dài ở các bệnh nhân có nguy cơ cao, bao gồm trẻ em và bệnh nhân đang được điều trị với các chất ức chế CYP3A4 (kể cả ritonavir và cobicistat). Trong các trường hợp này, nên ngừng điều trị từ từ.

### **Ảnh hưởng lên hệ thống miễn dịch**

Dùng kéo dài (thường quan sát thấy trong vòng 2 tuần điều trị) có thể gây nhiễm khuẩn mắt thứ cấp (do vi khuẩn, virus hoặc nấm) do ức chế đáp ứng của cơ thể hoặc do làm chậm quá trình lành. Hơn nữa, các corticosteroid dùng tại mắt có thể đẩy mạnh, làm trầm trọng thêm hoặc che giấu các dấu hiệu và triệu chứng của nhiễm khuẩn mắt gây bởi các vi sinh vật cơ hội. Các tình trạng này xảy ra hạn chế trong trường hợp điều trị corticosteroid ngắn ngày như khuyến cáo với Ducessa.

### **Tá dược**

#### ***Benzalkonium clorid***

Đã có báo cáo benzalkonium clorid gây kích ứng mắt, các triệu chứng khô mắt và có thể gây ảnh hưởng đến màng phim nước mắt và bề mặt giác mạc. Nên thận trọng khi dùng ở bệnh nhân khô mắt và ở bệnh nhân có thể bị tổn thương giác mạc. Bệnh nhân nên được theo dõi trong trường hợp dùng kéo dài.

Sau khi phẫu thuật đục thủy tinh thể, bệnh nhân không nên đeo kính áp tròng trong suốt quá trình điều trị với Ducessa.

### **[KHẢ NĂNG SINH SẢN, THAI KỲ VÀ CHO CON BÚ]**

#### **Thai kỳ**

Không có hoặc có ít dữ liệu về việc sử dụng levofloxacin và dexamethason ở phụ nữ mang thai. Các corticosteroid đi qua nhau thai. Việc sử dụng kéo dài hoặc lặp lại các corticosteroid trong thai kỳ có liên quan đến việc tăng nguy cơ chậm phát triển thai trong tử cung, trẻ sinh thiếu cân và nguy cơ huyết áp cao, rối loạn mạch, và kháng insulin khi trưởng thành. Nên theo dõi cẩn thận các dấu hiệu suy thượng thận ở trẻ sơ sinh có mẹ dùng liều corticosteroid đáng kể trong thai kỳ. Các nghiên cứu trên động vật với corticosteroid cho thấy độc tính sinh sản và tác động gây quái thai (kể cả hờ hàm ếch; xem mục **DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**).

Do không thể loại trừ việc phơi nhiễm toàn thân corticosteroid sau khi dùng tại mắt, không khuyến cáo điều trị với Ducessa khi mang thai, đặc biệt trong ba tháng đầu của thai kỳ, chỉ sử dụng sau khi đã đánh giá kỹ lưỡng nguy cơ - lợi ích.

#### **Cho con bú**

Levofloxacin và các corticosteroid trong tuần hoàn chung được bài tiết vào sữa mẹ. Chưa có dữ liệu



cho thấy có một lượng đáng kể dexamethason đi vào sữa mẹ đủ để gây ra ảnh hưởng lâm sàng trên trẻ sơ sinh. Không thể loại trừ nguy cơ với trẻ bú mẹ. Nên quyết định ngừng cho bú hoặc ngừng/ tránh dùng Ducressa có cân nhắc đến lợi ích của việc cho trẻ bú mẹ và lợi ích điều trị cho người mẹ.

### **Khả năng sinh sản**

Các corticosteroid dùng toàn thân có thể làm giảm khả năng sinh sản của nam và nữ do gây ảnh hưởng đến việc tiết hoóc môn của vùng dưới đồi và tuyến yên cũng như quá trình tạo giao tử trong tinh hoàn và buồng trứng. Không rõ dexamethason có làm suy giảm khả năng sinh sản trên người sau khi sử dụng tại mắt hay không.

Levofloxacin không gây suy giảm khả năng sinh sản của chuột cống ở mức phơi nhiễm được coi là vượt quá mức phơi nhiễm tối đa trên người sau khi dùng tại mắt.

### **[ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC]**

Như với bất kỳ thuốc nhỏ mắt nào, nhìn mờ tạm thời hoặc các rối loạn thị lực khác có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Nếu xảy ra nhìn mờ, bệnh nhân nên đợi cho đến khi nhìn rõ trước khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

### **[TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ TƯƠNG KÝ]**

#### **Tương tác thuốc**

Chưa có nghiên cứu về tương tác thuốc đã được thực hiện.

Do nồng độ levofloxacin và dexamethason tối đa trong huyết tương sau khi dùng tại mắt thấp hơn ít nhất 1000 lần so với nồng độ được báo cáo sau khi dùng liều uống tiêu chuẩn, tương tác với các sản phẩm khác dùng đường toàn thân khó có liên quan trên lâm sàng.

Việc dùng đồng thời probenecid, cimetidin, hoặc ciclosporin với levofloxacin làm thay đổi một số thông số dược động học của levofloxacin, nhưng không ở mức độ đáng kể trên lâm sàng.

Dùng đồng thời các steroid và các NSAID tại chỗ có thể làm tăng khả năng có vấn đề về làm lạnh giác mạc.

Các chất ức chế CYP3A4 (kể cả ritonavir và cobicistat) có thể làm giảm thanh thải dexamethason, dẫn tới làm tăng tác dụng của chất này. Nên tránh dùng kết hợp trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ tăng các tác dụng phụ toàn thân của corticosteroid, trong các trường hợp này bệnh nhân cần được theo dõi về các ảnh hưởng toàn thân của corticosteroid.

#### **Tương kỵ**

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

### **[TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN]**

#### **Tổng kết về tính an toàn**

438 bệnh nhân đã được điều trị với Ducressa trong các nghiên cứu lâm sàng. Không xảy ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng. Các tác dụng không mong muốn không nghiêm trọng được báo cáo thường gặp nhất là kích ứng mắt, tăng nhãn áp và đau đầu.

#### **Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn**

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo với Ducressa trong các thử nghiệm lâm sàng nghiên cứu trên các bệnh nhân sau phẫu thuật đục thủy tinh thể (trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được thể hiện theo thứ tự tần suất giảm dần).

Tần suất của các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra liệt kê dưới đây được định nghĩa theo quy ước sau:



Rất thường gặp	≥ 1/10
Thường gặp	Từ 1/100 đến <1/10
Ít gặp	Từ 1/1000 đến <1/100
Hiếm gặp	Từ 1/10000 đến <1/1000
Rất hiếm gặp	≤1/10000
Chưa rõ tần suất	Tần suất không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có

**Ducessa (phối hợp levofloxacin/dexamethason)**

Phân loại theo hệ thống cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Các rối loạn hệ thần kinh	Ít gặp	Đau đầu, rối loạn vị giác.
Các rối loạn mắt	Ít gặp	Kích ứng mắt, cảm giác bất thường ở mắt, tăng nhãn áp.
Các rối loạn da và mô dưới da	Ít gặp	Ngứa
Các xét nghiệm	Ít gặp	Tăng áp lực nội nhãn (*)

(\*) > 6 mmHg là tăng áp lực nội nhãn rõ rệt

Các tác dụng không mong muốn đã được quan sát thấy với một trong hai hoạt chất nhỏ mắt (levofloxacin hoặc dexamethason), và cũng có thể xảy ra với Ducessa được liệt kê dưới đây:

**Levofloxacin**

Phân loại theo hệ thống cơ quan	Tần suất	Các tác dụng không mong muốn
Các rối loạn hệ miễn dịch	Hiếm gặp	Các phản ứng dị ứng ngoài nhãn cầu, kể cả ban da.
	Rất hiếm gặp	Sốc phản vệ.
Các rối loạn hệ thần kinh	Ít gặp	Đau đầu.
Các rối loạn mắt	Thường gặp	Bóng rít mắt, giảm thị lực và có dải nhầy ở mắt
	Ít gặp	Dính mí mắt, phù mọng kết mạc, phản ứng nhú gai kết mạc, phù mí mắt, khó chịu ở mắt, ngứa mắt, đau mắt, sung huyết kết mạc, nang kết mạc, khô mắt, ban đỏ mí mắt và sợ ánh sáng.
Các rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Ít gặp	Viêm mũi.
	Rất hiếm gặp	Phù thanh quản.

**Dexamethason**

Phân loại theo hệ thống cơ quan	Tần suất	Các tác dụng không mong muốn
Các rối loạn mắt	Rất thường gặp	Tăng áp lực nội nhãn.*
	Thường gặp	Khó chịu ở mắt*, kích ứng mắt*, bóng rít mắt*, cay mắt*, ngứa mắt* và nhìn mờ.*
	Ít gặp	Các phản ứng quá mẫn cảm và dị ứng, chậm làm lành vết thương, đục thủy tinh thể bao sau*, các nhiễm trùng cơ hội, glôcôm.*
	Rất hiếm gặp	Viêm kết mạc, giãn đồng tử, sụp mí mắt, viêm màng bồ đào do corticosteroid, vôi hóa giác mạc, bệnh giác mạc có tinh thể, thay đổi độ dày giác mạc*, phù giác mạc, loét giác mạc và thủng giác mạc.
Các rối loạn da và mô dưới da	Rất hiếm gặp	Phù mắt.
Các rối loạn nội tiết	Chưa rõ tần suất	Hội chứng Cushing, ức chế tuyến thượng thận.

\* xem mục Mô tả một số tác dụng không mong muốn



## Mô tả một số tác dụng không mong muốn

### **Tăng áp lực nội nhãn**

Có thể xảy ra tăng áp lực nội nhãn (IOP) và glôcôm. Dùng kéo dài corticosteroid để điều trị có thể gây tăng nhãn áp/ glôcôm (đặc biệt ở bệnh nhân trước đó từng bị IOP tăng do steroid hoặc đã có sẵn IOP cao hoặc glôcôm). Bệnh nhân trẻ em và cao tuổi có thể đặc biệt nhạy cảm với tăng IOP do steroid (xem mục **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**). Bệnh nhân đái tháo đường cũng dễ bị đục thủy tinh thể dưới bao hơn sau khi dùng steroid tại chỗ kéo dài.

### **Các tác dụng không mong muốn sau phẫu thuật**

Các rối loạn tại mắt (ví dụ: phù giác mạc, kích ứng mắt, cảm giác bất thường ở mắt, tăng chảy nước mắt, mồi mắt, rối loạn giác mạc, khô mắt, đau mắt, khó chịu ở mắt, viêm màng bồ đào, nhìn mờ, chói mắt, viêm giác mạc) và buồn nôn đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng. Các phản ứng này thường nhẹ và thoáng qua và được đánh giá là liên quan đến phẫu thuật đục thủy tinh thể.

### **Các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra liên quan đến giác mạc**

Trong các bệnh gây mỏng giác mạc, sử dụng tại chỗ các steroid có thể dẫn đến thủng giác mạc trong một số trường hợp (xem mục **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**).

Các trường hợp vôi hóa giác mạc rất hiếm khi được báo cáo có liên quan đến việc sử dụng các sản phẩm nhỏ mắt chứa phosphat ở một số bệnh nhân với giác mạc bị tổn thương rõ rệt.

### **Các tác dụng không mong muốn khác đã được quan sát thấy với việc sử dụng kéo dài hoạt chất levofloxacin và có thể xảy ra với Ducressa**

Đã có báo cáo về đứt gân vai, tay, Achilles hoặc gân khác cần phải nối bằng phẫu thuật hoặc bị mất chức năng kéo dài ở các bệnh nhân dùng fluoroquinolon toàn thân. Các nghiên cứu và kinh nghiệm sau lưu hành với các quinolon dùng toàn thân cho thấy nguy cơ đứt các gân này tăng lên ở các bệnh nhân dùng corticosteroid, đặc biệt ở các bệnh nhân cao tuổi và ở các gân chịu áp lực cao, bao gồm gân Achilles (xem mục **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**).

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

### **[QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ]**

Tổng lượng levofloxacin và dexamethason 21-phosphat trong 1 lọ Ducressa quá nhỏ để gây độc nếu vô tình đưa thuốc vào cơ thể.

Trong trường hợp dùng quá liều tại chỗ, ngừng điều trị. Trong trường hợp bị kích ứng mắt kéo dài, nên rửa mắt với nước vô khuẩn.

Các triệu chứng do vô tình uống nhầm thuốc chưa được biết tới. Bác sĩ có thể cân nhắc rửa dạ dày hoặc gây nôn.

### **[DƯỢC LỰC HỌC]**

**Nhóm được điều trị:** Phối hợp của các chất kháng viêm và kháng khuẩn, Phối hợp của các corticosteroid và chất kháng khuẩn.

**Mã ATC:** S01CA01

Ducressa là thuốc phối hợp cố định liều của hai hoạt chất: levofloxacin và dexamethason.

### **Levofloxacin**

#### **Cơ chế tác dụng**

Levofloxacin, đồng phân dạng L-isomer có hoạt tính của ofloxacin, là một kháng sinh fluoroquinolon ức chế các topoisomerase II - ADN gyrase và topoisomerase IV của vi khuẩn. Levofloxacin ưu tiên hướng vào ADN gyrase ở vi khuẩn Gram âm và topoisomerase IV ở vi khuẩn Gram dương. Phổ hoạt tính



chống lại các tác nhân gây bệnh mắt bao gồm vi sinh vật Gram dương hiếu khí (ví dụ: *S. aureus* MSSA, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, streptococci nhóm viridans), vi khuẩn Gram âm hiếu khí (ví dụ: *E. coli*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa* phân lập trong cộng đồng), các sinh vật khác (ví dụ *Chlamydia trachomatis*).

### **Cơ chế đề kháng**

Sự đề kháng của vi khuẩn với levofloxacin có thể phát triển chủ yếu do 2 cơ chế chính, là giảm nồng độ thuốc trong vi khuẩn, hoặc thay đổi enzym đích của thuốc. Sự thay đổi đích là kết quả của các đột biến trong gen nhiễm sắc thể mã hóa ADN gyrase (*gyrA* và *gyrB*) và topoisomerase IV (*parC* và *parE*; *grlA* và *grlB* ở *Staphylococcus aureus*). Đề kháng do giảm nồng độ thuốc trong vi khuẩn là do thay đổi các porin màng ngoài (*OmpF*) dẫn đến giảm xâm nhập của fluoroquinolon vào vi khuẩn Gram âm hoặc do bơm đẩy. Đề kháng qua trung gian đẩy thuốc đã được mô tả ở pneumococci (*PmrA*), staphylococci (*NorA*), các vi khuẩn kỵ khí và các vi khuẩn Gram âm. Cuối cùng, đề kháng qua trung gian plasmid với các quinolon (xác định bởi gen *qnr*) đã được báo cáo ở *Klebsiella pneumoniae* và ở *E.coli*.

### **Kháng chéo**

Kháng chéo giữa các fluoroquinolon có thể xảy ra. Các đột biến đơn lẻ có thể không gây đề kháng trên lâm sàng, tuy nhiên nhiều đột biến thường sẽ dẫn đến đề kháng trên lâm sàng với tất cả các thuốc trong nhóm fluoroquinolon. Các porin màng ngoài đã bị thay đổi và các hệ thống đẩy có thể có độ đặc hiệu cơ chất rộng, với đích hướng vào vài nhóm kháng sinh và dẫn đến đa kháng.

### **Tiêu chí diễn giải thử nghiệm xác định tính nhạy cảm kháng sinh**

Không có tiêu chí diễn giải.

### **Dexamethason**

#### **Cơ chế tác dụng**

Các corticosteroid như dexamethason ức chế các phân tử kết dính tế bào nội mô mạch máu, cyclooxygenase I hoặc II, và biểu hiện cytokin. Tác động này đạt đỉnh điểm trong việc giảm biểu hiện các chất trung gian tiền viêm và ức chế sự kết dính bạch cầu trong tuần hoàn với nội mô mạch máu, do đó ngăn chặn bạch cầu di chuyển vào mô mắt bị viêm. Dexamethason có hoạt tính chống viêm rõ rệt với hoạt tính mineralocorticoid giảm xuống so với một số steroid khác và là một trong những chất chống viêm mạnh nhất.

#### **Hiệu quả lâm sàng**

Hiệu quả của Ducressa đã được nghiên cứu trong một thử nghiệm có đối chứng đánh giá Ducressa không thua kém so với một thuốc điều trị tiêu chuẩn có công thức thương mại là thuốc nhỏ mắt chứa tobramycin (0,3%) và dexamethason (0,1%) để ngăn ngừa và điều trị viêm và ngăn ngừa nhiễm khuẩn liên quan đến phẫu thuật đục thủy tinh thể ở người lớn. Điều tra viên phụ trách đánh giá các thông số nghiên cứu được làm mù về việc phân nhóm điều trị. Các bệnh nhân hoàn tất phẫu thuật đục thủy tinh thể mà không có biến chứng được phân dùng thuốc nhỏ mắt Ducressa, 1 giọt/ lần x 4 lần/ ngày trong 7 ngày, sau đó dùng thuốc nhỏ mắt dexamethason 0,1%, 1 giọt/ lần x 4 lần/ ngày trong 7 ngày tiếp theo hoặc dùng thuốc đối chứng nhỏ mắt tobramycin + dexamethason, 1 giọt/ lần x 4 lần/ ngày trong 14 ngày.

Đã có số liệu về hiệu quả ở 395 bệnh nhân dùng Ducressa và ở 393 bệnh nhân dùng thuốc đối chứng sau khi phẫu thuật đục thủy tinh thể. Sau 14 ngày điều trị, tỷ lệ bệnh nhân không có dấu hiệu viêm (tiêu chí chính của nghiên cứu) ở nhóm dùng Ducressa và dexamethason sau đó so với nhóm dùng tobramycin + dexamethason là 95,19% so với 94,91% tương ứng. Sự khác biệt giữa 2 tỷ lệ là 0,0028 (khoảng tin cậy 95%: [-0,0275; 0,0331]), cho thấy phác đồ điều trị bằng thuốc thử không thua kém so với thuốc đối chứng. Không có báo cáo về viêm nội nhãn xảy ra trong nghiên cứu ở cả 2 nhóm. Không có dấu hiệu viêm tiền phòng ở 73,16% bệnh nhân tại ngày 4 và 85,57% bệnh nhân tại ngày 8 sau khi

phẫu thuật ở nhóm Ducressa. Ở nhóm tobramycin + dexamethason, không có dấu hiệu viêm tiền phòng ở 76,84% bệnh nhân tại ngày 4 và 86,77% bệnh nhân tại ngày 8. Không có sung huyết kết mạc tại ngày 4 ở 85,75% bệnh nhân nhóm điều trị bằng Ducressa so với 82,19% bệnh nhân ở nhóm tobramycin + dexamethason tương ứng. Hồ sơ an toàn là tương đương nhau ở cả 2 nhóm.

#### [DƯỢC ĐỘNG HỌC]

Nhỏ mắt Ducressa làm cả 2 hoạt chất hấp thu vào mô mắt và một lượng nhỏ hơn nhiều hấp thu vào tuần hoàn chung.

Sau khi nhỏ vào mắt thỏ, các nồng độ trong huyết tương của levofloxacin tăng lên với liều dùng sau khi dùng cả liều đơn và liều lặp lại. Đo được nồng độ thấp dexamethason natri phosphat trong huyết tương. Thực tế, dexamethason natri phosphat được chuyển hóa nhanh chóng *in vivo* thành dexamethason là chất chuyển hóa có hoạt tính. Phơi nhiễm với dexamethason tăng lên với liều và sau khi dùng liều lặp lại đã tìm thấy một lượng nhỏ levofloxacin và dexamethason tích lũy. Nồng độ cả levofloxacin và dexamethason trong các mô mắt (thủy dịch, giác mạc và kết mạc) đều cao hơn nồng độ tối đa trong huyết tương sau khi dùng liều đơn và liều lặp lại. Đặc biệt, sau 28 ngày điều trị nồng độ levofloxacin và dexamethason trong mô mắt lần lượt cao hơn 50-100 lần và 3-4 lần nồng độ đỉnh (Cmax) trong huyết tương, tương ứng.

125 bệnh nhân phẫu thuật đục thủy tinh thể đã được phân ngẫu nhiên vào 3 nhóm: levofloxacin, dexamethason và Ducressa. Nhỏ 1 giọt thuốc vào 90 và 60 phút trước khi chọc vùng rìa. Giá trị quan sát được trung bình cho nồng độ levofloxacin là 711,899 ng/mL (khoảng tin cậy 95%: 595,538; 828,260) ở nhóm Ducressa so với 777,307 ng/mL (khoảng tin cậy 95%: 617,220; 937,394) ở nhóm dùng levofloxacin đơn độc. Các nồng độ levofloxacin trong thủy dịch cao hơn nhiều nồng độ ức chế tối thiểu các tác nhân gây bệnh mắt trong phổ hoạt tính của levofloxacin.

Khi dùng Ducressa, dexamethason đạt nồng độ trong thủy dịch là 11,774 ng/mL (khoảng tin cậy 95%: 9,812; 13,736) so với 16,483 ng/mL (khoảng tin cậy 95%: 13,736; 18,838) khi dùng đơn độc dexamethason.

Cả levofloxacin và dexamethason đều được thải trừ qua nước tiểu.

#### [DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG]

Các nghiên cứu độc tính nhân cầu dùng liều lặp lại với thuốc phối hợp cố định liều levofloxacin/dexamethason tới 28 ngày ở thỏ đã cho thấy độc tính toàn thân do tác dụng dược lý quá mức của dexamethason (hoại tử tế bào ống khu trú và bệnh cầu thận có hoại tử và/ hoặc lắng đọng hyalin trong thận, phì đại gan có hyalin nội bào và hoại tử tế bào đơn lẻ, teo vỏ tuyến thượng thận và giảm tế bào lympho do teo lá lách, tuyến ức và các hạch bạch huyết).

Chỉ quan sát thấy các tác động này ở mức phơi nhiễm cao hơn khoảng 3 lần mức phơi nhiễm với liều dùng tại mắt tối đa được khuyến cáo ở người, cho thấy ít có liên quan với việc sử dụng trên lâm sàng.

Đã nhận thấy các chất ức chế gyrase gây ra rối loạn tăng trưởng các khớp chịu sức nặng trong các nghiên cứu trên động vật. Giống như các fluoroquinolon khác, levofloxacin cho thấy tác động lên sụn (bị phỏng và rỗng) ở chuột cống và chó sau khi uống liều cao.

#### **Độc tính gen và khả năng gây ung thư**

Dexamethason và levofloxacin không cho thấy bất kỳ độc tính gen hoặc khả năng gây ung thư nào trên lâm sàng.

#### **Độc tính sinh sản**

Levofloxacin không gây ảnh hưởng đến khả năng sinh sản và chỉ gây suy giảm sự phát triển của phôi thai ở động vật có phơi nhiễm nhiều hơn đáng kể so với mức phơi nhiễm khi dùng liều điều trị tại mắt khuyến cáo ở người. Sử dụng dexamethason tại chỗ và toàn thân gây suy giảm khả năng sinh sản của cả giống đực và giống cái và gây quái thai kể cả hình thành khe hở hàm ếch, chậm phát triển trong tử



cung và chết thai. Độc tính trước và sau khi sinh của dexamethason cũng được quan sát thấy.

**Khả năng gây độc quang học**

Các nghiên cứu trên chuột nhắt với cả đường uống và đường tĩnh mạch cho thấy levofloxacin chỉ có hoạt tính gây độc quang học ở liều rất cao.

**[QUY CÁCH ĐÓNG GÓI]**

Hộp 1 lọ 5 mL

**[BẢO QUẢN]**

Bảo quản dưới 30°C

**[HẠN DÙNG]**

- 36 tháng kể từ ngày sản xuất
- Hủy bỏ thuốc sau khi mở nắp 28 ngày

**[TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG]**

Tiêu chuẩn cơ sở

**[CƠ SỞ SẢN XUẤT]**

**Cơ sở sản xuất:**

**Tubilux Pharma S.p.A.**

Via Costarica, 20/22 - 00071 Pomezia (RM), Ý

**Cơ sở chịu trách nhiệm xuất xưởng lô:**

**Santen Oy**

Kelloportinkatu 1, Tampere, 33100, Phần Lan

