

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Duressa 1 mg/5 mg v 1 ml kapljice za oko, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine kapljic za oko vsebuje natrijev deksametazonfosfat v količini, ki ustreza 1 mg deksametazona in levofloksacinijev hemihidrat v količini, ki ustreza 5 mg levofloksacina.

Ena kapljica (približno 30 mikrolitrov) vsebuje približno 0,03 mg deksametazona in 0,150 mg levofloksacina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 ml raztopine kapljic za oko vsebuje 0,05 mg benzalkonijevega klorida, ena kapljica pa vsebuje približno 0,0015 mg benzalkonijevega klorida.

1 ml raztopine kapljic za oko vsebuje 4,01 mg fosfatov, ena kapljica pa vsebuje približno 0,12 mg fosfatov.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, raztopina (kapljice za oko)

Bistra, zelenkasto rumena raztopina, praktično brez delcev, z vrednostjo pH od 7,0 do 7,4 in osmolarnostjo 270 - 330 mOsm/kg. Iztisnjene kapljice so bistre in brezbarvne.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Duressa kapljice za oko, raztopina je indicirano za preprečevanje in zdravljenje vnetij ter preprečevanje okužbe povezane z operacijo katarakte pri odraslih.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo antibakterijskih učinkovin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Po operaciji eno kapljico v konjunktivalno vrečico na 6 ur. Zdravljenje traja 7 dni. Poskrbeti je treba, da se zdravljenja ne prekine prezgodaj.

Če je bil odmerek izpuščen, je treba zdravljenje nadaljevati z naslednjim odmerkom, kot je načrtovano.

Po enem tednu zdravljenja z zdravilom Duressa kapljice za oko je priporočeno, da se ponovno oceni stanje bolnika in presodi, ali je treba nadaljevati z dajanjem kortikosteroidnih kapljic za oko, v obliki monoterapije. Trajanje tega zdravljenja je lahko odvisno od dejavnikov tveganja pri bolniku in izida operacije, mora ga pa določiti zdravnik na podlagi ugotovitev preiskave s špranjsko svetilko in z upoštevanjem resnosti klinične slike. Nadaljnje zdravljenje s steroidnimi kapljicami za oko običajno ne sme biti daljše od dveh tednov. Vendar je treba poskrbeti, da se zdravljenje ne prekine prezgodaj.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Duressa pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Uporaba zdravila Duressa se ne priporoča pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Starejši

Prilagoditev odmerka pri starejših ni potrebna.

Uporaba pri okvari ledvic/jeter

Zdravilo Ducessa niso preučili pri bolnikih z okvaro ledvic/jeter, zato je treba zdravilo Ducessa uporabljati previdno.

Način uporabe

Za okularno uporabo.

Eno kapljico je treba aplicirati v zunanji očesni kot, obenem pa pritiskati na notranji očesni kot, da se s tem prepreči odtekanje kapljic.

Bolnikom je treba naročiti, naj si pred uporabo umijejo roke in poskrbijo, da konica vsebnika ne pride v stik z očesom ali okoliškimi strukturami, saj bi lahko s tem poškodovali oko.

Bolnikom je treba povedati, da se ob nepravilni uporabi raztopine za oko lahko okužijo z običajnimi bakterijami, za katere je znano, da povzročajo okužbe oči. Uporaba okuženih raztopin lahko resno poškoduje oko in vodi do izgube vida.

Sistemska absorpcija se lahko zmanjša z zaprtjem nazolakrimalnega kanala s pritiskom na solzovod.

V primeru sočasnega zdravljenja z drugimi kapljicami za oko naj med uporabo enih in drugih kapljic mine 15 minut.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na levofloksacin ali druge kinolone, deksametazon ali druge steroide ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- herpes simpleks keratitis, norice in druga virusna obolenja roženice in veznice
- mikobakterijske okužbe očesa, ki jih med drugim povzročajo acidorezistentni bacili, kot so *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* ali *Mycobacterium avium*
- glivična obolenja očesnih struktur
- nezdravljena gnojna okužba očesa

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Očesni učinki

Zdravilo Ducessa je samo za okularno uporabo. Zdravila Ducessa se ne sme injicirati subkonjunktivno. Raztopine se ne sme dati neposredno v sprednji očesni prekat.

Daljša uporaba lahko povzroči odpornost na antibiotike, kar lahko posledično privede do čezmerne rasti neobčutljivih organizmov, vključno z glivicami. Če se razvije okužba, je treba zdravljenje prekiniti in začeti z alternativnim zdravljenjem. Kadar koli je to skladno s klinično presojo, je treba bolnika pregledati s pomočjo povečave, kot sta na primer mikroskopski pregled s špranjsko svetilko in, če je to ustrezno, s fluorescentnim obarvanjem.

Daljša uporaba topikalnih okularnih kortikosteroidov lahko povzroči očesno hipertenzijo/glavkom, toda to je malo verjetno, če se zdravilo Ducessa uporablja priporočeno obdobje zdravljenja (7 dni). V vsakem primeru je priporočljivo pogosto preverjati intraokularni tlak. Tveganje za s kortikosteroidom povzročen zvišan intraokularni tlak je večje pri bolnikih s predispozicijo (na primer diabetikih).

Poročajo, da lahko pri sistemski in topikalni uporabi kortikosteroidov pride do motenj vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot je zamegljen vid ali druge motnje vida, je treba razmisliti o napotitvi bolnika k oftalmologu, ki bo ovrednotil možne vzroke, ki so morda povezani z zapleti pri operaciji katarakte, nastankom glavkoma ali redkih boleznih, kot je centralna serozna horioretinopatija (CSCR), o katerih so v preteklosti poročali po sistemski in topikalni uporabi kortikosteroidov.

Topikalni okularni kortikosteroidi lahko upočasnijo celjenje roženice. Tudi za topikalna okularna nesteroidna protivnetna zdravila je znano, da lahko upočasnijo ali zakasnjijo celjenje. Sočasna uporaba topikalnih okularnih nesteroidnih protivnetnih zdravil in steroidov lahko poveča možnost za težave s celjenjem.

Znano je, da se pri boleznih, ki povzročajo tanjšanje roženice ali beločnice, ob uporabi topikalnih kortikosteroidov pojavijo perforacije..

Sistemske učinki

Fluorokinolone povezujejo s preobčutljivostnimi reakcijami, celo po enem odmerku. Če pride do alergijske reakcije na levofloksacin, je treba zdravljenje prekiniti.

Pri sistemskem zdravljenju s fluorokinoloni, vključno z levofloksacinom, se lahko pojavi vnetje in rupture tetiv, še posebno pri starejših bolnikih in tistih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi. Zato je potrebna previdnost, zdravljenje z zdravilom Ducessa pa je treba prekiniti ob prvem pojavu znaka vnetja tetiv (glejte poglavje 4.8).

Po intenzivnem ali dolgotrajnem neprekinjenem zdravljenju pri bolnikih, ki so nagnjeni k temu, vključno z otroci in bolniki, zdravljenimi z zaviralci CYP3A4 (vključno z ritonavirjem in kobicistatom), se lahko razvije Cushingov sindrom in/ali supresija nadledvične žleze v povezavi s sistemsko absorpcijo deksametazona za okularno uporabo. V takšnih primerih je treba zdravljenje ukinjati postopoma.

Učinki na imunski sistem

Daljša uporaba (običajno se opazi v dveh tednih zdravljenja) lahko povzroči tudi sekundarne očesne okužbe (bakterijske, virusne ali glivične) zaradi zaviranja odziva gostitelja ali upočasnjenega celjenja. Topikalna uporaba okularnih kortikosteroidov lahko tudi spodbudi, poslabša ali prikrije znake in simptome okužbe oči, ki jo povzročijo oportunistični mikroorganizmi. Pojav teh stanj je omejen, če je zdravljenje s kortikosteroidi kratkoročno, kot je to predlagano za zdravilo Ducessa.

Pomožne snovi

Benzalkonijev klorid

Poročali so, da benzalkonijev klorid povzroča draženje oči in simptome suhih oči ter da lahko vpliva na solzni film in površino roženice. Pri bolnikih s suhimi očmi in bolnikih, pri katerih je lahko poškodovana roženica, ga je treba uporabljati previdno. V primeru daljše uporabe je treba bolnike spremljati.

Po operaciji katarakte bolniki ne smejo nositi kontaktnih leč med celotnim trajanjem zdravljenja z zdravilom Ducessa.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Ker so največje plazemske koncentracije levofloksacina in deksametazona po okularni uporabi najmanj 1000-krat nižje od koncentracij, o katerih so poročali po standardnih peroralnih odmerkih, ni verjetno, da bi bilo medsebojno delovanje z drugimi zdravili za sistemsko uporabo klinično pomembno.

Sočasna uporaba probenecida, cimetidina ali ciklosporina z levofloksacinom spremeni nekatere farmakokinetične parametre levofloksacina, toda ne v tolikšni meri, da bi bilo to klinično pomembno.

Sočasna uporaba topikalnih steroidov in topikalnih nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko poveča možnost za težave pri celjenju roženice.

Zaviralci CYP3A4 (vključno z ritonavirjem in kobicistatom) lahko zmanjšajo očistek deksametazona, kar lahko povzroči povečane učinke. Tej kombinaciji se je treba izogibati, razen če koristi odtehtajo povečano tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov; v tem primeru je treba bolnike spremljati glede pojava sistemskih učinkov kortikosteroidov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi deksametazona in levofloksacina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Kortikosteroidi prehajajo skozi posteljico. Daljša ali ponovna uporaba kortikosteroidov med nosečnostjo je povezana s povečanim tveganjem zaostajanja razvoja v maternici, nižjo porodno težo in tveganjem za visok krvni tlak, žilna obolenja in inzulinsko rezistenco v odrasli dobi. Dojenčke, ki se rodijo materam, ki so med nosečnostjo prejemale velike odmerke kortikosteroidov, je treba skrbno opazovati zaradi znakov hipoadrenalizma. Študije, ki so jih s kortikosteroidi opravili na živalih, so pokazale toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja in teratogene učinke (vključno s palatoshizo; glejte poglavje 5.3).

Ker po okularni uporabi ni mogoče izključiti pomembne sistemske izpostavljenosti kortikosteroidom, se zdravljenje z zdravilom Duressa med nosečnostjo ne priporoča, še zlasti v prvih treh mesecih nosečnosti se lahko uporablja le po skrbni oceni koristi in tveganj.

Dojenje

Sistemi kortikosteroidi in levofloksacin se izločajo v materino mleko. Ni razpoložljivih podatkov, ki bi pokazali, ali se v materino mleko prenašajo bistvene količine deksametazona, ki bi lahko imele klinične učinke na dojenčka. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Duressa, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Kortikosteroidi, ki se uporabljajo sistematsko, lahko oslabijo moško in žensko plodnost, tako da vplivajo na izločanje hormonov hipotalamusa in hipofize ter na gametogenezo v modih in jajčnikih. Ni znano, ali okularna uporaba deksametazona vpliva na plodnost pri ljudeh.

Okularna uporaba levofloksacina ni vplivala na plodnost pri podganah pri izpostavljenosti, ki je bila znatno višja od največje izpostavljenosti pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Kot pri vseh kapljicah za oko lahko začasno zamegljen vid ali druge motnje vida vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če se pojavi zamegljen vid, mora bolnik počakati, da se mu vid zbistri, preden sme voziti ali upravljati stroje..

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih študijah so z zdravilom Duressa zdravili 438 bolnikov. Pri tem ni prišlo do resnih neželenih učinkov. Najpogosteje poročani neželeni učinki so draženje očesa, očesna hipertenzija in glavobol.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Pri uporabi zdravila Duressa, so med kliničnimi preskušanci, v katere so bili vključeni bolniki po operaciji katarakte, poročali o naslednjih neželenih učinkih (v vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči pogostnosti).

Pogostnost možnih neželenih učinkov, navedenih spodaj, je opredeljena, kot sledi:

zelo pogosti	$\geq 1/10$
pogosti	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
občasni	$\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
redki	$\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$
zelo redki	$\leq 1/10.000$
neznana	pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Zdravilo Duressa (kombinacija levofloksacina/deksametazona)

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
-----------------	------------	-----------------

Bolezni živčevja	občasni	glavobol, disgevizija
Očesne bolezni	občasni	draženje očesa, nenormalen občutek v očesu, očesna hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	občasni	pruritus
Preiskave	občasni	zvišan intraokularni tlak (*)
(*) > 6 mmHg; to pomeni znatno zvišanje intraokularnega tlaka		

Neželene učinki, ki so jih opazili pri okularni uporabi posamezne učinkovine (levofloksacin ali deksametazon) in se lahko pojavijo tudi pri uporabi zdravila Ducressa, so navedeni spodaj:

Levofloksacin

Organski sistem	Pogostnost	Neželene učinki
Bolezni imunskega sistema	redki	alergijske reakcije zunaj očesnega predela, vključno s kožnim izpuščajem
	zelo redki	anafilaksija
Bolezni živčevja	občasni	glavobol
Očesne bolezni	pogosti	pekoč občutek v očesu, poslabšanje vida in nabiranje sluzi v očesu
	občasni	zlepljanje vek, kemoza, papilarni konjunktivitis, edem veke, neprijeten občutek v očesu, srbenje oči, očesna bolečina, hiperemija veznice, veznični folikli, suho oko, eritem veke in fotofobija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	rinitis
	zelo redki	edem grla

Deksametazon

Organski sistem	Pogostnost	Neželene učinki
Očesne bolezni	zelo pogosti	zvišan intraokularni tlak*
	pogosti	nelagodje*, draženje*, pekoč občutek*, skelenje*, srbenje* in zamegljen vid*
	občasni	alergijske in preobčutljivostne reakcije, upočasnjeno celjenje ran, posteriorna kapsularna katarakta*, oportunistične okužbe, glavkom*
	zelo redki	konjunktivitis, midriaza, ptoza, uveitis povzročen s kortikosteroidi, kalcifikacije roženice, kristalinska keratopatija, spremembe debeline roženice*, edem

		roženice, razjede na roženici in perforacija roženice
Bolezni kože in podkožja	zelo redki	edem obraza
Bolezni endokrinega sistema	neznana	Cushingov sindrom, supresija nadledvične žleze
* glejte poglavje Opis izbranih neželenih učinkov		

Opis izbranih neželenih učinkov

Zvišan intraokularni tlak

Pojavita se lahko zvišan intraokularni tlak in glavkom. Daljše zdravljenja s kortikosteroidi lahko povzroči nastanek očesne hipertenzije/glavkom (zlasti pri bolnikih s predhodno zvišanim intraokularnim tlakom po zdravljenju s steroidi ali tistih, z obstoječim zvišanim intraokularnim tlakom ali glavkomom). Otroci in starejši bolniki so lahko še posebej občutljivi na s steroidi povzročen zvišan intraokularni tlak (glejte poglavje 4.4). Tudi sladkorni bolniki so bolj nagnjeni k temu, da po daljši topikalni uporabi steroidov razvijejo kapsularno katarakto.

Postoperativni neželeni učinki

Med kliničnimi preskušnji so poročali o očesnih motnjah (npr. edem roženice, draženje očesa, nenormalen občutek v očesu, povečano solzenje, astenopija, bolezn roženice, suho oko, očesna bolečina, občutek neugodja v očesu, uveitis, zamagljen vid, občutek svetlosti pri gledanju, konjuktivitis) in navzea. Ti učinki so običajno blagi in prehodni, ocenjuje pa se, da so povezani s samo operacijo katarakte.

Možni neželeni učinki, povezani z roženico

Pri boleznih, ki povzročajo tanjšanje roženice, lahko topikalna uporaba steroidov v nekaterih primerih povzroči perforacijo roženice (glejte poglavje 4.4).

Pri nekaterih bolnikih z močno poškodovano roženico se zelo redko poroča tudi o primerih kalcifikacije roženice, ki je povezana z uporabo kapljic za oko, ki vsebujejo fosfat.

Dodatni neželeni učinki, ki so jih opazili pri daljši uporabi levofloksacina in se lahko pojavijo tudi pri uporabi zdravila Duressa

Pri bolnikih, ki so prejeli sistemske fluorokinolone, so poročali o rupturah tetiv v rami, dlaneh, Ahilovi tetivi ali drugih tetivah, ki so zahtevale kirurško zdravljenje ali povzročile dolgotrajno invalidnost. Študije in izkušnje s sistemskimi kinoloni po prihodu teh zdravil na trg kažejo, da se lahko tveganje za te rupture poveča pri bolnikih, ki prejema kortikosteroide, zlasti pri geriatričnih bolnikih in pri tetivah, ki so pod veliko obremenitvijo, vključno z Ahilovo tetivo (glejte poglavje 4.4)

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Skupna količina levofloksacina in deksametazona 21-fosfata v viali z zdravilom Duressa je premajhna, da bi povzročila toksične učinke pri nenamernem užitju.

V primeru topikalnega prevelikega odmerka je treba zdravljenje prekiniti. V primeru daljšega obdobja draženja, je treba oko (oči) sprati s sterilno vodo.

Simptomatika zaradi nenamernega užitja ni znana. Zdravnik se lahko odloči za izpiranje želodca ali sprožitev bruhanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: protivnetne učinkovine v kombinacijah s protimikrobnimi učinkovinami, kortikosteroidi v kombinaciji s protimikrobnimi učinkovinami.
oznaka ATC: S01CA01

Zdravilo Duressa je fiksna kombinacija dveh učinkovin: levofloksacina in deksametazona.

Levofloksacin

Mehanizem delovanja

Levofloksacin, aktivni L-izomer ofloksacina, je protibakterijsko zdravilo iz skupine fluorokinolonov, ki zavira topoizomeraze tipa II – DNK-giraze in topoizomeraze IV. Levofloksacin prednostno učinkuje na DNK-girazo pri gramnegativnih bakterijah in topoizomerazo IV pri grampozitivnih bakterijah. Spekter delovanja proti očesnim patogenom vključuje aerobne grampozitivne mikroorganizme (npr. *S. aureus* MSSA, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, streptokoki iz skupine viridans), aerobne gramnegativne bakterije (npr. izolati *E. coli*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa* iz domačega okolja) in druge organizme (npr. *Chlamydia trachomatis*).

Mehanizmi odpornosti

Odpornost bakterij proti levofloksacinu se večinoma razvije kot posledica dveh glavnih mehanizmov – znižanja intrabakterijske koncentracije zdravila ali zaradi sprememb v ciljnih encimih za zdravilo. Sprememba ciljnega mesta je posledica mutacije v kromosomskih genih, ki kodirajo DNK-girazo (*gyrA* in *gyrB*) in topoizomerazo IV (*parC* in *parE*; *griA* in *griB* pri sevih *Staphylococcus aureus*). Odpornost zaradi nizke intrabakterijske koncentracije zdravila je posledica bodisi spremenjenih porinov v zunanji membrani (OmpF), ki povzročijo zmanjšanje vstopa fluorokinolonov v gramnegativne bakterije, bodisi izlivnih črpalk. O odpornosti, pri kateri sodelujejo izlivne črpalke, poročajo pri pnevmokokih (PmrA), stafilokokih (NorA), anaerobnih in gramnegativnih bakterijah. Pri odpornosti bakterij *Klebsiella pneumoniae* in *E. coli* proti kinolonu (ki jo določa gen *qnr*) naj bi bili vpleteni plazmidi.

Navzkrižna odpornost

Lahko pride tudi do navzkrižne odpornosti med fluorokinoloni. Do klinične odpornosti verjetno ne bo prišlo zaradi posameznih mutacij; v primeru več mutacij pa se običajno razvije klinična odpornost na vsa zdravila v razredu fluorokinolonov. Spremenjeni porini zunanje membrane in iztočni sistemi imajo lahko široko specifičnost za substrate, s tem delujejo na več razredov protibakterijskih zdravil in povzročajo multirezistentnost.

Merila za interpretacijo testiranja občutljivosti

Meril za interpretacijo ni.

Deksametazon

Mehanizem delovanja

Kortikosteroidi, kot je deksametazon, zavirajo adhezijske molekule vaskularnih endotelijskih celic, ciklooksigenazo I ali II ter ekspresijo citokinov. Rezultat tega delovanja je zmanjšana ekspresija proinflammatoryh mediatorjev in supresija adhezije krožečih levkocitov na vaskularni endotelij, s čimer se preprečuje njihova migracija v vneto očesno tkivo. Deksametazon ima močno izraženo protivnetno delovanje

z manjšim mineralokortikoidnim delovanjem v primerjavi z nekaterimi drugimi steroidi ter je ena izmed najmočnejših protivnetnih učinkovin.

Klinična učinkovitost

Učinkovitost zdravila Ducressa so preučili v kontrolirani študiji, da bi ocenili neinferiornost (vsaj enako učinkovitost) zdravila Ducressa v primerjavi s standardnim zdravljenjem s kapljicami za oko s tobramicinom (0,3 %) in deksametazonom (0,1 %), ki so že na voljo za preprečevanje in zdravljenje vnetja in preprečevanje okužbe, povezane z operacijo katarakte pri odraslih. Raziskovalcu, odgovornemu za ocenjevanje parametrov študije, je bila vrsta zdravljenja prikrita. Bolnikom, ki so brez zapletov prestali operacijo katarakte, so za zdravljenje predpisali zdravilo Ducressa, in sicer po 1 kapljico 4-krat na dan 7 dni, temu pa je sledila uporaba kapljic z deksametazonom (0,1 %), in sicer po 1 kapljico 4-krat na dan v dodatnih 7 dneh, ali referenčne kapljice s tobramicinom in deksametazonom, po 1 kapljico 4-krat na dan 14 dni.

Podatki o učinkovitosti so bili na voljo za 395 bolnikov, ki so jim po operaciji katarakte predpisali zdravilo Ducressa, in za 393 bolnikov, ki so jim predpisali referenčno zdravilo. Po 14 dneh zdravljenja je delež bolnikov, ki niso kazali znakov vnetja (primarni cilj študije) v skupini, ki se je zdravila z zdravilom Ducressa in nato še z deksametazonom, znašal 95,19 %, v skupini, ki se je zdravila s tobramicinom in deksametazonom, pa je bil ta delež 94,91 %. Razlika med deležema je znašala 0,0028 (95 % IZ: [-0,0275; 0,0331]), kar je pokazalo neinferiornost testnega zdravljenja v primerjavi z referenčnim zdravljenjem. Med študijo v nobeni izmed skupin niso poročali o pojavu endoftalmitisa. V skupini, ki se je zdravila z zdravilom Ducressa, so bili znaki vnetja sprednjega očesnega prekata odsotni pri 73,16 % bolnikov 4. dan in pri 85,57 % bolnikov 8. dan po operaciji. V skupini, ki se je zdravila s tobramicinom in deksametazonom, pa so bili znaki vnetja sprednjega očesnega prekata odsotni pri 76,84 % bolnikov 4. dan in pri 86,77 % bolnikov 8. dan po operaciji. Hiperemija veznice je bila že 4. dan odsotna pri 85,75 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Ducressa, v primerjavi z 82,19 % bolnikov, ki so se zdravili s tobramicinom in deksametazonom. Varnostni profil je bil v obeh skupinah podoben.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Ducressa za vse podskupine pediatrične populacije za preprečevanje in zdravljenje vnetij in preprečevanje okužb, povezanih z operacijo katarakte (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po aplikaciji zdravila Ducressa v oko pride do absorpcije obeh učinkovin v očesna tkiva, v veliko manjši meri pa tudi v sistemski obtok.

Po aplikaciji v zajčje oči se je plazemska koncentracija levofloksacina povečala z odmerkom tako po enkratni kot večkratni uporabi. V plazmi so izmerili nizke ravni natrijevega deksametazonfosfata. Pravzaprav se natrijev deksametazonfosfat hitro presnavlja *in vivo* v deksametazon, ki predstavlja aktivni presnovek. Izpostavljenost deksametazonu se povečuje z odmerkom, po večkratnih odmerkih pa je opazna manjša akumulacija tako levofloksacina kot deksametazona. Ravni levofloksacina in deksametazona v očesnih tkivih (v prekatni vodici, roženici in veznici) so zato višje od najvišjih dovoljenih ravni v plazmi po enkratnem odmerku in večkratnih odmerkih. Natančneje so bile ravni v očesnih tkivih po 28 dneh zdravljenja od 50- do 100-krat višje v primerjavi z najvišjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) za levofloksacin in od 3- do 4-krat višje od najvišje koncentracije (C_{max}) v plazmi za deksametazon.

125 bolnikov, ki so prestali operacijo katarakte, so naključno razdelili v tri skupine, ki so prejemale ali levofloksacin, deksametazon ali zdravilo Ducressa. Ena kapljica posameznega zdravila je bila aplicirana 60 do 90 minut pred limbalno paracentezo. Povprečje ugotovljenih vrednosti koncentracije levofloksacina je bilo 711,899 ng/ml (95 % IZ: 595,538; 828,260) v skupini z zdravilom Ducressa v primerjavi s 777,307 ng/ml (95 % IZ: 617,220; 937,394) v skupini, v kateri je zdravljenje potekalo le z levofloksacinom. Koncentracija levofloksacina v prekatni vodici je bila precej nad minimalno inhibitorno koncentracijo za očesne patogene v spektru delovanja levofloksacina.

Pri uporabi zdravila Ducressa je koncentracija deksametazona v prekatni vodici dosegla 11,774 ng/ml (95 % IZ: 9,812; 13,736) v primerjavi s 16,483 ng/ml (95 % IZ: 13,736; 18,838), ko je bil uporabljen le deksametazon. Tako levofloksacin kot deksametazon se izločata preko urina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije očesne toksičnosti pri večkratnem odmerjanju fiksne kombinacije levofloksacina/deksametazona do 28 dni pri kuncih so pokazale sistemsko toksičnost, povezano s prekomernimi farmakološkimi učinki deksametazona (žariščna tubulna celična nekroza in glomerulopatija z nekrozo in/ali nalaganjem hialina v ledvicah, hipertrofija jeter s kopičenjem hialina v celicah in nekrozo posameznih celic, atrofija korteksa nadledvične žleze in nižanje ravni limfocitov zaradi atrofije vranice, priželjca in limfnih žlez).

Takšne učinke so opazili le pri trikrat večji izpostavljenosti v primerjavi z izpostavljenostjo, ki je dosežena pri največjem priporočenem odmerku za okularno uporabo pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Pri študijah na živalih so opazili, da zaviralci giraze povzročajo motnje rasti sklepov, ki nosijo telesno maso. Pri podganah in psih so po večjih peroralnih odmerkih ugotovili, da ima tudi levofloksacin, podobno kot drugi fluorokinoloni, učinek na hrustanec (mehurji in luknje).

Genotoksičnost in kancerogenost

Za deksametazon in levofloksacin niso odkrili nikakršnega klinično pomembnega genotoksičnega ali kancerogenega potenciala.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Uporaba levofloksacina pri živalih ni vplivala na plodnost, na razvoj zarodka in ploda pri živalih pa je vplivala le v primeru izpostavljenosti, ki znatno presega tiste, ki so dosežene ob upoštevanju priporočenega odmerka za okularno uporabo pri človeku. Lokalna in sistemska uporaba deksametazona sta vplivali na plodnost pri ženskah in moških ter povzročili teratogene učinke, vključno z nastankom palatoshize, zaostajanjem razvoja v maternici in fetalno smrtnostjo. Poročali so tudi o peri- in postnatalni toksičnosti deksametazona.

Fototoksičnost

Študije na miših so pokazale, da ima levofloksacin pri peroralni in intravenozni uporabi fototoksično delovanje le v primeru zelo velikih odmerkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat
natrijev citrat
benzalkonijev klorid
natrijev hidroksid/klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Zavržite 28 dni po prvem odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 ml plastenka iz polietilena nizke gostote (LDPE) s kapalno konico iz LDPE in navojno zaporko iz polietilena visoke gostote (HDPE).

Velikosti pakiranja: 1 plastenka x 5 ml

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljen antibiotik ali odvečno raztopino antibiotika ter odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/20/02750/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. 9. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15.6.2022