

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ducessa 1 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml kapi za oko, otopine sadrži natrijev deksametazonfosfat ekvivalentan količini od 1 mg deksametazona i levofloksacin hemihidrat ekvivalentan količini od 5 mg levofloksacina. Jedna kap (oko 30 mikrolitara) sadrži oko 0,03 mg deksametazona i 0,150 mg levofloksacina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedan ml kapi za oko, otopine sadrži 0,05 mg benzalkonijeva klorida, a jedna kap oko 0,0015 mg benzalkonijeva klorida.

Jedan ml kapi za oko, otopine sadrži 4,01 mg fosfata, a jedna kap 0,12 mg fosfata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina (kapi za oko).

Bistra, zelenkasto-žuta otopina gotovo bez čestica, pH vrijednosti 7,0-7,4 i osmolalnošću 270-330 mOsm/kg. Istisnute kapi izgledaju bistro i bezbojno.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ducessa kapi za oko, otopina indicirana je za sprječavanje i liječenje upala te za sprječavanje infekcije povezane s operacijom sive mrežnice u odraslih.

Treba uzeti u obzir službene smjernice za odgovarajuću upotrebu antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Nakon operacije ukapati jednu kap u konjunktivalnu vrećicu svakih 6 sati. Liječenje traje 7 dana. Važno je paziti da se liječenje ne prekine prerano.

U slučaju da propustite predviđenu dozu liječenje nastavite sljedećom dozom kako je predviđeno.

Po dovršenju jednodnevnog liječenja lijekom Ducessa preporučuje se ponovno razmotriti stanje bolesnika i procijeniti potrebu za nastavljanjem primjene kortikosteroidnih kapi za oko kao monoterapije. Duljina tog liječenja može ovisiti o bolesnikovim faktorima rizika i ishodu operacije te je mora odrediti liječnik u skladu s biomikroskopskim nalazima i ovisno o težini kliničke slike. Dopunsko liječenje steroidnim kapima za oko obično ne smije trajati dulje od 2 tjedna. No važno je paziti da se liječenje ne prekine prerano.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Ducessa u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

Ducessa se ne preporučuje primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Stariji bolesnici

U starijih bolesnika nije potrebna prilagodba doziranja.

Uporaba kod oštećenja funkcije bubrega ili jetre

Lijek Ducressa nije ispitan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre te se stoga u takvih bolesnika treba primjenjivati uz oprez.

Način primjene

Za oko.

Jednu kap treba ukapati u lateralni očni kut uz pritisak na medijalni očni kut kako bi se spriječilo otjecanje kapi.

Bolesnicima treba dati uputu da operu ruke prije uporabe i izbjegavaju dodirivanje oka ili okolnih struktura vrškom spremnika jer to može uzrokovati ozljedu oka.

Bolesnicima također treba objasniti da se u slučaju neodgovarajućeg rukovanja otopine za oko mogu kontaminirati uobičajenim bakterijama za koje je poznato da uzrokuju infekcije oka. Uporaba kontaminiranih otopina može dovesti do teških oštećenja oka i posljedičnog gubitka vida.

Nazolakrimalna okluzija pritiskom na suzne kanale može smanjiti sistemsku apsorpciju.

U slučaju istodobnog liječenja drugim otopinama kapi za oko između dvaju kapanja treba proteći 15 minuta.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar levofloksacin ili druge kinolone, deksametazon ili druge steroide ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- herpes simplex, keratitis, vodene kozice i druge virusne bolesti rožnice i spojnice;
- mikobakterijske infekcije oka uzrokovane, uz ostalo, kiselootpornim bacilima kao što su *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* ili *Mycobacterium avium*;
- gljivične bolesti struktura oka;
- neliječena gnojna infekcija oka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Učinci na oko:

Ducressa se primjenjuje samo za oko. Ducressa se ne smije injicirati supkonjunktivalno. Otopina se ne smije uvoditi izravno u prednju očnu komoru.

Produljena uporaba može dovesti do otpornosti na antibiotike i prekomjernog rasta organizama na koje oni ne utječu, uključujući gljivice. Ako se razvije infekcija, treba prekinuti liječenje i primijeniti alternativnu terapiju. Kad god klinička procjena to zahtijeva, bolesnika treba pregledati uz pomoć povećala kao što je biomikroskop i, u slučajevima kada je to potrebno, fluoresceinskog bojanja.

Produljena uporaba topikalnih oftalmičkih kortikosteroida može dovesti do okularne hipertenzije / glaukoma, no nije izgledno da se to dogodi kada se Ducressa primjenjuje u preporučenom trajanju liječenja (7 dana). U svakom se slučaju preporučuje česta provjera intraokularnog tlaka. Rizik od povišenja intraokularnog tlaka uzrokovanog kortikosteroidima povećan je u bolesnika s predispozicijama (npr. dijabetesom).

Pri sistemske i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu biti povezani s komplikacijama operacije sive mrežnice, razvojem glaukoma ili rijetkim bolestima poput centralne serozne korioretinopatije (CSCR) koja je zabilježena nakon sistemske i topikalne uporabe kortikosteroida.

Topikalni oftalmički kortikosteroidi mogu usporiti zacjeljivanje ozljeda rožnice. Poznato je da zacjeljivanje usporavaju i topikalni okularni NSAID-i. Istodobna uporaba topikalnih okularnih NSAID-a i steroida može povećati mogućnost problema sa zacjeljivanjem.

U slučajevima bolesti koje uzrokuju stanjivanje rožnice ili bjeloočnice zabilježeno je pojavljivanje perforacija pri uporabi topikalnih kortikosteroida.

Sistemske učinci

Zabilježena je povezanost fluorokinolona s reakcijama preosjetljivosti čak i nakon uzimanja samo jedne doze. Ako dođe do alergijske reakcije na levofloksacin, prestanite s liječenjem.

Pri sistemskoj terapiji fluorokinolonom koja uključuje levofloksacin može doći do upale i rupture tetiva, osobito u starijih bolesnika i bolesnika istodobno liječenih kortikosteroidima. Stoga je nužan oprez, a liječenje lijekom Ducressa treba prekinuti čim se pojave znakovi upale tetiva (vidjeti dio 4.8).

Cushingov sindrom i/ili adrenalna supresija povezana sa sistemskom apsorpcijom okularno primijenjenog deksametazona može se pojaviti nakon intenzivne ili dugotrajne kontinuirane terapije u bolesnika s predispozicijom, uključujući djecu i bolesnike liječene s CYP3A4 inhibitorima (uključujući ritonavir i kobicistat). U ovim slučajevima, liječenje je potrebno postupno prekinuti.

Učinci na imunološki sustav

Produljena uporaba (općenito opaženo unutar 2 tjedna primjene) može dovesti do sekundarnih okularnih infekcija (bakterijskih, virusnih ili gljivičnih) zbog potiskivanja imunološkog odgovora ili usporavanja zacjeljivanja. Uz to, topikalni okularni kortikosteroidi mogu potaknuti, pogoršati ili prikriti znakove i simptome infekcija oka uzrokovanih oportunističkim mikroorganizmima. Pojava tih stanja manje je vjerojatna u slučaju kratkoročne primjene kortikosteroida, kakva se savjetuje za lijek Ducressa.

Pomoćne tvari

Benzalkonijev klorid:

Za benzalkonijev klorid je zabilježeno da uzrokuje iritaciju oka, simptome suhog oka, te može utjecati na suzni film i površinu rožnice. Potrebno je primjenjivati s oprezom kod bolesnika sa suhim okom i bolesnika kod kojih rožnica može biti ugrožena. Bolesnike je potrebno nadzirati u slučaju dugotrajne primjene.

Nakon operacije sive mrežnice bolesnici tijekom cjelokupnog trajanja terapije lijekom Ducressa ne smiju nositi kontaktne leće.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Budući da su maksimalne koncentracije levofloksacina i deksametazona nakon okularne primjene najmanje 1000 puta niže od onih prijavljenih nakon uzimanja standardnih oralnih doza, nije izgledna klinička relevantnost interakcija s drugim proizvodima za sistemsku uporabu.

Povezana uporaba probenecida, cimetidina ili ciklosporina s levofloksacinom izmijenila je neke farmakokinetičke parametre levofloksacina, ali ne u klinički značajnoj mjeri.

Povezana uporaba topikalnih steroida i topikalnih NSAID-a može povećati mogućnost problema sa zacjeljivanjem rožnice.

CYP3A4 inhibitori (uključujući ritonavir i kobicistat) mogu smanjiti klirens deksametazona, što rezultira njegovim povećanim učinkom. Ovu kombinaciju je potrebno izbjegavati, osim ako korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, a u tom slučaju je potrebno pratiti bolesnike zbog moguće pojave sistemskih učinaka kortikosteroida.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

O primjeni deksametazona i levofloksacina u trudnica nema podataka ili je njihova količina ograničena.

Kortikosteroidi prolaze kroz posteljicu. Produljena ili opetovana uporaba kortikosteroida tijekom trudnoće povezana je s povećanim rizikom od intrauterinog zastoja u rastu, manjom težinom pri porodu i rizikom od visokog tlaka, vaskularnih poremećaja i otpornosti na inzulin u odrasloj dobi. Dojenčad čije su majke tijekom trudnoće primale znatne doze kortikosteroida mora biti pod nadzorom u vezi s pojavom hipoadrenalizma. Ispitivanja kortikosteroida na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost i teratogene učinke (uključujući rascijepljeno nepce; vidjeti dio 5.3).

Budući da nije moguće isključiti relevantno sistemsko izlaganje kortikosteroidima nakon okularne primjene, liječenje lijekom Ducessa ne preporučuje se tijekom trudnoće, a osobito bi se tijekom prva tri mjeseca trebalo provoditi samo nakon pomne analize koristi i rizika.

Dojenje

Sistemske kortikosteroidi i levofloksacin izlučuju se u ljudsko majčino mlijeko. Nema dostupnih podataka koji bi ukazivali da li se u ljudsko majčino mlijeko prenose relevantne količine deksametazona koje u dojenčadi mogu proizvesti kliničke učinke. Rizik po dojenče ne može se isključiti. Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili terapiju lijekom Ducessa, uzimajući u obzir koristi dojenja za dijete i koristi terapije za majku.

Plodnost

Sistemske kortikosteroida može štetno utjecati na plodnost muškaraca i žena putem utjecaja na lučenje hormona hipotalamusa i hipofize te gametogenezu u testisima i jajnicima. Nije poznato utječe li deksametazon štetno na ljudsku plodnost nakon okularne uporabe.

Levofloksacin nije štetno utjecao na plodnost štakora pri izlaganjima koja su znatno premašivala maksimalnu izloženost ljudi nakon okularne primjene.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kao što je slučaj sa svim kapima za oko, privremeno zamućenje vida ili druge smetnje vida mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako dođe do zamućenja vida, bolesnik prije upravljanja vozilima i rada sa strojevima mora pričekati da mu se vid razbistri.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti primjene

U kliničkim je ispitivanjima 438 bolesnika liječeno lijekom Ducessa. Nije bilo ozbiljnih nuspojava. Najčešće prijavljene blage nuspojave bile su iritacija oka, okularna hipertenzija i glavobolja.

Tablični popis nuspojava

Tijekom kliničkih ispitivanja lijeka Ducessa na bolesnicima koji su bili podvrgnuti operaciji sive mrežnice prijavljene su sljedeće nuspojave (u okviru svake kategorije učestalosti nuspojave su navedene redoslijedom od više prema nižoj učestalosti).

Učestalost mogućih navedenih nuspojava definira se na temelju sljedeće konvencije:

vrlo često	$\geq 1/10$
često	$\geq 1/100$ i $< 1/10$
manje često	$\geq 1/1000$ i $< 1/100$
rijetko	$\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$
vrlo rijetko	$\leq 1/10\ 000$
nepoznato	učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

Ducessa (kombinacija levofloksacina i deksametazona)

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji živčanog sustava	manje često	glavobolja, smetnje osjeta okusa
Poremećaji oka	manje često	iritacija oka, neuobičajen osjet u oku, okularna hipertenzija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	svrbež
Pretrage	manje često	povećan intraokularni tlak (*)
(*) > 6 mmHg, što je znatno povećanje intraokularnog tlaka		

Nuspojave opažene u vezi s nekom od oftalmičkih djelatnih tvari (levofloksacinom ili deksametazonom) te koje se mogu pojaviti i u vezi s lijekom Duressa navedene su u nastavku:

Levofloksacin

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava	rijetko	ekstraokularne alergijske reakcije, uključujući osip na koži
	vrlo rijetko	anafilaksa
Poremećaji živčanog sustava	manje često	glavobolja
Poremećaji oka	često	osjećaj peckanja u oku, oslabljen vid i mukozne nakupine
	manje često	ljepljivost vjeđa, kemoza, papilarna reakcija spojnice, oticanje vjeđa, nelagoda, svrbež ili bol u oku, hiperemija spojnice, folikuli spojnice, suhoća oka, eritem vjeđa i fotofobija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	manje često	rinitis
	vrlo rijetko	edem grla

Deksametazon

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji oka	vrlo često	povećanje intraokularnog tlaka*
	često	nelagoda*, iritacija*, peckanje*, bockanje*, svrbež* i zamućen vid*
	manje često	alergijske reakcije i reakcije preosjetljivosti, usporeno zacjeljivanje rana, stražnja kapsularna katarakta*, oportunističke infekcije, glaukom*
	vrlo rijetko	konjunktivitis, midrijaza, ptoza, uveitis uzrokovan kortikosteroidima, kornealne kalcifikacije, kristalna keratopatija, promjene debljine rožnice*, oticanje rožnice, ulceracija rožnice i perforacija rožnice
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo rijetko	edem lica
	nepoznato	Cushingov sindrom, adrenalna supresija
* vidjeti dio Opis odabranih nuspojava		

Opis odabranih nuspojava

Povećanje intraokularnog tlaka

Može doći do povećanja intraokularnog tlaka (IOP) i pojave glaukoma. Produljeno liječenje primjenom kortikosteroida može dovesti do okularne hipertenzije / glaukoma (osobito u bolesnika s otprilike povišenim intraokularnim tlakom uzrokovanim steroidima ili s otprilike postojećim visokim intraokularnim tlakom ili

glaukomom). Djeca i stariji bolesnici mogu biti osobito podložni povišenju intraokularnog tlaka uzrokovanom steroidima (vidjeti dio 4.4). Dijabetičari su također skloniji razvoju stražnje kapsularne katarakte nakon produljene topičke primjene steroida.

Nuspojave nakon operacija

U kliničkim su ispitivanjima prijavljeni očni poremećaji (npr. oticanje rožnice, iritacija oka, neuobičajen osjet u oku, pojačano suženje, astenopija, poremećaj rožnice, suhoća očiju, bol u očima, nelagoda u očima, uveitis, zamućen vid, blještanje svjetlosti, konjunktivitis) i mučnina. Te su nuspojave obično blage i prolazne te se smatra da su povezane sa samom operacijom sive mreže.

Moguće nuspojave povezane s rožnicom

Pri bolestima koje uzrokuju stanjivanje rožnice topikalna uporaba steroida u nekim slučajevima može dovesti do perforacije rožnice (vidjeti dio 4.4).

Vrlo su rijetko u nekih bolesnika s izraženim oštećenjem rožnice prijavljeni slučajevi kalcifikacije rožnice povezani s uporabom kapi za oko koje sadrže fosfate.

Dodatne nuspojave opažene pri produljenoj uporabi djelatne tvari levofloksacina i do kojih može doći i u vezi s lijekom Duressa

U bolesnika koji su sistemski dobivali fluorokinolone prijavljene su rupture ramena, šake, Ahilove tetive i drugih tetiva koje su zahtijevale kirurško liječenje ili su rezultirale produljenom nesposobnošću. Ispitivanja i postmarketinška iskustva sa sistemskim kinolonima pokazuju naznake da rizik od tih ruptura može biti povećan u bolesnika koji dobivaju kortikosteroide, osobito u gerijatrijskih bolesnika i jako opterećenih tetiva, uključujući Ahilovu tetivu (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Ukupna količina levofloksacina i deksametazon 21-fosfata u bočici lijeka Duressa premala je da bi izazvala toksične učinke nakon nehotičnog uzimanja.

U slučaju topikalnog predoziranja, liječenje treba zaustaviti. U slučaju produljene iritacije, oči treba ispirati sterilnom vodom.

Simptomatologija u slučaju nehotičnog gutanja nije poznata. Liječnik može razmotriti ispiranje želuca ili izazivanje povraćanja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: kombinacije protuupalnih i antiinfektivnih agensa, kombinacije kortikosteroida i antiinfektiva.

ATK oznaka: S01CA01

Duressa je kombinacija fiksnih doza dviju djelatnih tvari: levofloksacina i deksametazona.

Levofloksacin:

Mehanizam djelovanja

Levofloksacin, aktivni L-izomer ofloksacina, fluorokinolonski je antibakterijski agens koji inhibira bakterijske topoizomeraze tipa II – DNK-girazu i topoizomerazu IV. Levofloksacin preferencijalno cilja DNK-girazu u gram-negativnim bakterijama i topoizomerazu IV u gram-pozitivnim bakterijama. Spektar aktivnosti protiv okularnih patogena obuhvaća aerobne gram-pozitivne mikroorganizme (npr. *S. aureus*

MSSA, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, streptokoke iz skupine viridans), aerobne gram-negativne bakterije (npr. izolate *E. coli*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*) i ostale organizme (npr. *Chlamydia trachomatis*).

Mehanizam otpornosti

Otpornost bakterija na levofloksacin može se razviti primarno na temelju dva glavna mehanizma, smanjenja koncentracije lijeka u bakterijama ili promjene enzima koje lijek cilja. Promjena ciljanog mjesta djelovanja proizlazi iz mutacija u kromosomskim genima koji kodiraju DNK-girazu (*gyrA* i *gyrB*) i topoizomerazu IV (*parC* i *parE*; *grlA* i *grlB* u bakterije *Staphylococcus aureus*). Otpornost uzrokovana smanjenjem koncentracije lijeka u bakterijama proizlazi iz promjene porina vanjske membrane (*OmpF*), koja dovodi do smanjenja unosa fluorokinolona u gram-negativne bakterije, ili iz efluks pumpi. Otpornost potpomognuta efluksom opisana je za pneumokoke (*PmrA*), stafilokoke (*NorA*) te anaerobne i gram-negativne bakterije. Naposljetku, otpornost na kinolone potpomognuta plazmidima (koju određuje *qnr* gen) prijavljena je za bakterije *Klebsiella pneumoniae* i *E. coli*.

Križna otpornost

Između fluorokinolona može doći do križne otpornosti. Pojedinačne mutacije možda neće dovesti do kliničke otpornosti, no višestruke mutacije općenito rezultiraju kliničkom otpornošću na sve lijekove iz klase fluorokinolona. Izmijenjeni porini vanjske membrane i sustavi efluksa mogu imati široku specifičnost supstrata i ciljati nekoliko klasa antibakterijskih agenata te dovesti do višestruke otpornosti.

Kriteriji za tumačenje testiranja osjetljivosti

Nema kriterija za tumačenje.

Deksametazon:

Mehanizam djelovanja

Kortikosteroidi poput deksametazona potiskuju adhezijske molekule vaskularnih endotelnih stanica, ciklooksigenazu I ili II i ekspresiju citokina. To djelovanje kulminira smanjenom ekspresijom proinflamatornih posrednika i potiskivanjem prijanjanja cirkulirajućih leukocita na vaskularni endotel, čime se sprječava njihovo premještanje u upaljeno okularno tkivo. Deksametazon ima izraženo protuupalno i smanjeno mineralokortikoidno djelovanje u usporedbi s nekim drugim steroidima te je jedan od najjačih protuupalnih agensa.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka Ducessa ispitivala se kontroliranim ispitivanjem s ciljem evaluacije neinferiornosti lijeka Ducessa u odnosu na standardno liječenje kapima za oko s komercijalnom formulacijom tobramicina (0,5 %) i deksametazona (0,1 %) radi sprječavanja i liječenja upale te sprječavanja infekcije povezane s operacijom sive mreže u odraslih. Ispitivač zadužen za evaluaciju parametara ispitivanja nije imao uvid u dodjelu lijeka. Bolesnici koji su bili podvrgnuti operaciji sive mreže bez komplikacija dobivali su kapi za oko Ducessa, 1 kap 4 puta dnevno tijekom 7 dana, a potom kapi za oko s 0,1 % deksametazona, 1 kap 4 puta dnevno tijekom dodatnih 7 dana ili, kao referencu, kapi za oko tobramicin + deksametazon, 1 kap 4 puta dnevno tijekom 14 dana.

Podaci o djelotvornosti bili su dostupni za 395 bolesnika koji su dobivali lijek Ducessa i za 393 bolesnika koji su dobivali referentni proizvod nakon operacije sive mreže. Nakon 14 dana liječenja udio bolesnika bez znakova upale (primarna krajnja točka ispitivanja) u skupini koja je dobivala Ducessa, a zatim deksametazon u usporedbi sa skupinom koja je dobivala tobramicin + deksametazon iznosio je 95,19 % naprama 94,91 %, navedenim redom. Razlika između dvaju udjela iznosila je 0,0028 (95 % CI: [-0,0275; 0,0331]), što je pokazalo neinferiornost ispitivanog lijeka u odnosu na referentni režim liječenja. Tijekom ispitivanja ni u jednoj od skupina nije prijavljen nijedan slučaj endoftalmitisa. U skupini koja je dobivala lijek Ducessa četvrti dan nakon operacije znakovi upale prednje komore nisu bili prisutni u 73,16 % ispitanika, a osmi dan nakon operacije u 85,57 % bolesnika. U skupini koja je dobivala tobramicin + deksametazon četvrti dan nakon operacije znakovi upale prednje komore nisu bili prisutni u 76,84 % ispitanika, a osmi dan nakon operacije u 86,77 %. Hiperemije spojnice nije bilo već četvrti dan u 85,75 % ispitanika u skupini koja je dobivala Ducessa i u 82,19 % ispitanika u skupini koja je dobivala tobramicin + deksametazon. Sigurnosni je profil bio sličan u obje skupine.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Ducressa u svim podskupinama pedijatrijske populacije za sprječavanje i liječenje upale te sprječavanje infekcije povezane s operacijom sive mrežnice (vidjeti dio 4.2 s informacijama o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Okularna primjena lijeka Ducressa dovodi do apsorpcije obiju djelatnih tvari u okularna tkiva i, u mnogo manjoj mjeri, u sistemsku cirkulaciju.

Nakon primjene u očima kunića koncentracije levofloksacina u plazmi povećavaju se s dozom i pri jednokratnoj i pri ponovljenoj primjeni. U plazmi su izmjerene niske razine natrijeva deksametazonfosfata. Natrijev deksametazonfosfat zapravo se *in vivo* brzo metabolizira u deksametazon, koji je aktivni metabolit. Izloženost deksametazonu povećava se s dozom, a nakon ponovljenih doza uočljivo je blago nakupljanje levofloksacina i deksametazona. I razina levofloksacina i razina deksametazona u okularnim tkivima (očna vodica, rožnica i spojnice) nakon jedne doze i ponovljenih doza pokazuju se višima od maksimalnih razina u plazmi. Konkretno, razine levofloksacina i deksametazona u okularnim tkivima nakon 28-dnevnog liječenja više su 50 – 100 odnosno 3 – 4 puta (navedenim redom) od vrijednosti C_{max} u plazmi.

Stotinu dvadeset i pet bolesnika koji su imali operaciju sive mrežnice randomizirano je u 3 skupine: levofloksacin, deksametazon i Ducressa. Jedna kap svakog od lijekova primjenjivala se 90 i 60 minuta prije paracenteze limbusa. Srednje vrijednosti opaženih vrijednosti koncentracije levofloksacina iznosile su 711,899 ng/mL (95 % CI: 595,538; 828,260) u skupini koja je dobivala Ducressa, a 777,307 ng/mL (95 % CI: 617,220; 937,394) u slučaju primjene samog levofloksacina. Koncentracije levofloksacina u očnoj vodici osjetno su više od minimalnih inhibitornih koncentracija za okularne patogene u spektru aktivnosti levofloksacina.

U slučaju primjene lijeka Ducressa deksametazon je u očnoj vodici dosegao koncentraciju od 11,774 ng/mL (95 % CI: 9,812; 13,736), a u slučaju primjene samog deksametazona koncentraciju od 16,483 ng/mL (95 % CI: 13,736; 18,838).

I levofloksacin i deksametazon eliminiraju se putem urina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja okularne toksičnosti pri opetovanom doziranju uz fiksnu kombinaciju levofloksacina/deksametazona po dozi, provedena na kunićima u trajanju od najviše 28 dana, otkrila su sistemske toksičnosti koje se mogu pripisati pretjeranom farmakološkom učinku deksametazona (fokalna nekroza tubularnih stanica i glomerulopatija s nekrozom i/ili hijalnim naslagama u bubrezima, hipertrofija jetre s unutarstaničnim hijalnim inkluzijama i nekrozom pojedinih stanica, atrofija kore nadbubrežne žlijezde i smanjenje broja limfocita uslijed atrofije slezene, prsne žlijezde i limfnih čvorova). Takvi su učinci zapaženi samo pri izloženostima otprilike tri puta većima od one koja se ostvaruje uz maksimalnu preporučenu dozu za okularnu primjenu u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

U ispitivanjima na životinjama pokazalo se da inhibitori giraze mogu uzrokovati poremećaje rasta nosivih zglobova. Kao i drugi fluorokinoloni, levofloksacin je pokazao djelovanje na hrskavicu (nastanak mjehurića i šupljina) u štakora i pasa nakon velikih oralnih doza.

Genotoksičnost i kancerogenost

Deksametazon i levofloksacin nisu pokazali nikakav genotoksični ili kancerogeni potencijal značajan za kliničku primjenu.

Reproduktivna toksičnost:

Levofloksacin nije utjecao na plodnost te je u životinja štetno utjecao na embriofetalni razvoj samo pri izloženosti dozama koje su znatno veće od one koja se može ostvariti uz preporučenu dozu za okularnu primjenu u ljudi. Topikalna i sistemska primjena deksametazona štetno je utjecala na plodnost mužjaka i ženki te je imala teratogene učinke, uključujući formiranje rascijepljenog nepca, intrauterini zastoj u rastu i fetalni mortalitet. Opažena je i perinatalna te postnatalna toksičnost deksametazona.

Fototoksični potencijal:

Ispitivanja na miševima nakon oralnog i intravenskog doziranja pokazala su fototoksičnu aktivnost levofloksacina samo pri vrlo visokim dozama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat
natrijev citrat
benzalkonijev klorid
natrijev hidroksid / kloridna kiselina (za prilagodbu pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.
Baciti unutar 28 dana nakon prvog otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica zapremine 5 ml od polietilena niske gustoće (LDPE) s vrškom za kapanje od LDPE-a i zatvaračem s navojem od polietilena visoke gustoće (HDPE).
Veličine pakiranja: 1 bočica x 5 ml

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni antibiotik ili ostatke antibiotske otopine te materijale korištene za njihovu primjenu potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-946413615

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

20. srpnja 2020.-/

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16. prosinca 2021.