

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО РЕГИСТРАЦИЯ	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2020/130
Разрешение №	BG/MK/Mp-59697
Срок на действие	26-07-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дукреса 1 mg/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор
 Ducressa 1 mg/ml + 5 mg/ml eye drops, solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml разтвор капки за очи съдържа дексаметазон натриев фосфат (dexamethasone sodium phosphate), еквивалентен на 1 mg дексаметазон, и левофлоксацин хемихидрат (levofloxacin hemihydrate), еквивалентен на 5 mg левофлоксацин.

Една капка (около 30 микролитра) съдържа около 0,03 mg дексаметазон и 0,150 mg левофлоксацин.

Помощни вещества с известно действие:

1 ml разтвор капки за очи съдържа 0,05 mg бензалкониев хлорид, а една капка съдържа около 0,0015 mg бензалкониев хлорид.

1 ml разтвор капки за очи съдържа 4,01 mg фосфати, а една капка съдържа 0,12 mg фосфати.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор (капки за очи).

Бистър, зеленикавожълт разтвор, на практика несъдържащ частици, с pH 7,0 – 7,4 и осмолалитет 270 – 330 mOsm/kg. Отделните капки изглеждат бистри и безцветни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Дукреса капки за очи, разтвор са показани за профилактика и лечение на възпаление и предотвратяване на инфекция при операция на катаракта при възрастни.

Трябва да се вземат предвид официалните препоръки за подходяща употреба на антибактериални лекарства.

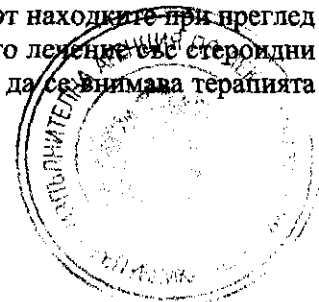
4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

По една капка в конюнктивалния сак след операция на всеки 6 часа. Продължителността на терапевтичния курс е 7 дни. Трябва да се внимава терапията да не бъде прекратена преждевременно.

Ако е пропусната една доза, лечението трябва да продължи със следващата доза, както е планирано.

Препоръчително е в края на едномесечното приложение на капките за очи Дукреса да се прецени необходимостта пациентът да продължи прилагането на кортикостероидни капки за очи като монотерапия. Продължителността на това лечение може да зависи от рисковите фактори на пациента и изхода от операцията и трябва да бъде определена от лекаря в зависимост от нахождките при преглед с микроскоп с шпалт-лампа и тежестта на клиничната картина. Последващото лечение със стероидни капки за очи обикновено не трябва да надвишава 2 седмици. Все пак трябва да се внимава терапията да не бъде прекратена преждевременно.



Педиатрична популация:

Безопасността и ефикасността на Дукреса при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Дукреса не се препоръчва за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години.

Пациенти в старческа възраст:

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст.

Употреба при пациенти с бъбречно/чернодробно увреждане

Дукреса не е проучвана при пациенти с бъбречни/чернодробни нарушения и поради това при такива пациенти Дукреса трябва да се използва с повишено внимание.

Начин на приложение

Очно приложение.

Прилага се една капка във външния ъгъл на окото, като в същото време се притиска вътрешният ъгъл на окото, за да се предотврати изтичане на капките.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да си измиват ръцете преди употреба и да не допускат върхът на апликатора да докосва окото или околните структури, тъй като това може да причини увреждане на окото.

Пациентите трябва също да бъдат инструктирани, че ако не се борава правилно с очните разтвори, те може да се замърсят с често срещани бактерии, за които е известно, че причиняват очни инфекции. Използването на замърсени разтвори може да доведе до сериозно увреждане на окото и последваща загуба на зрението.

Назолакрималната оклузия чрез притискане на слъзните канали може да намали системната абсорбция.

При съпътстващо лечение с други разтвори капки за очи между прилагането на различните видове капки трябва има интервал поне 15 минути.

4.3 Противопоказания

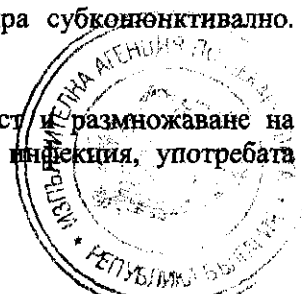
- Свръхчувствителност към активното вещество левофлоксацин или към други хинолони, към дексаметазон или други стероиди, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Кератит, причинен от вируса на херпес симплекс, варицела или друго вирусно заболяване на роговицата или конюктивата;
- Микобактериални инфекции на окото, причинени от (но не само упоменатите) киселиноустойчиви бактерии като напр. *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* или *Mycobacterium avium*;
- Гъбични заболявания на очните структури;
- Нелекувана гнойна инфекция на окото.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху очите:

Дукреса е само за очно приложение. Дукреса не трябва да се инжектира субконюнктивално. Разтворът не трябва да се въвежда директно в предната очна камера.

Продължителната употреба може да доведе до антибиотична резистентност и размножаване на нечувствителни организми, включително гъбички. В случай, че се развие инфекция, употребата трябва да се прекрати и да се използва алтернативна терапия.



Когато клиничната преценка налага това, пациентът трябва да бъде прегледан с помощта на увеличение, като биомикроскопия с шпалт-лампа, и ако е подходящо, оцветяване с флуоресцеин.

Продължителната употреба на локални офталмологични кортикостероиди може да доведе до очна хипертензия/глаукома, но това е малко вероятно при използване на Дукреса за препоръчания период (7 дена). Във всеки случай е препоръчителна честа проверка на вътреочното налягане. Рискът от причинено от кортикостероиди повишаване на вътреочното налягане е по-голям при предразположени пациенти (напр. диабет).

При употреба на системни и локални кортикостероиди е възможно да се съобщава за зрителни нарушения. Ако при пациент се появят симптоми като замъглено зрение или други зрителни нарушения, трябва да се обмисли насочването му към офталмолог за оценка на възможните причини, които може да са свързани с усложнения от операцията на катаракта, развитие на глаукома или редки заболявания, като напр. централна серозна хориоретинопатия (ЦСХР), които са били съобщавани след употреба на системни и локални кортикостероиди.

Локалните офталмологични кортикостероиди може да забавят зарастването на раната на роговицата. Локалните очни НСПВС също забавят или отлагат зарастването. Едновременната употреба на локални очни НСПВС и стероиди може да увеличи вероятността за проблеми със зарастването. При заболявания, причиняващи изтъняване на роговицата или склерата, е известно, че при употреба на локални кортикостероиди може да се получи перфорация.

Системни ефекти

Флуорохинолоните са свързани с реакции на свръхчувствителност, дори и след една доза. Прекратете приложението на лекарството, ако възникне алергична реакция към левофлоксацин.

При системна терапия с флуорохинолони, включително левофлоксацин, може да възникнат възпаление и руптура на сухожилия, особено при по-възрастни пациенти или при съпътстваща терапия с кортикостероиди. Поради това трябва да се внимава и употребата на Дукреса да се прекрати при първия признак на възпаление на сухожилие (вижте точка 4.8).

След интензивна или продължителна непрекъсната терапия при предразположени пациенти, включително деца и пациенти, лекувани с инхибитори на СУР3А4 (вкл. ритонавир и кобицистат), може да се появи синдром на Cushing и/или надбъбречна недостатъчност вследствие на системна абсорбция на прилагания в очите дексаметазон. В такива случаи приложението трябва да се спре чрез постепенно намаляване на дозата.

Ефекти върху имунната система

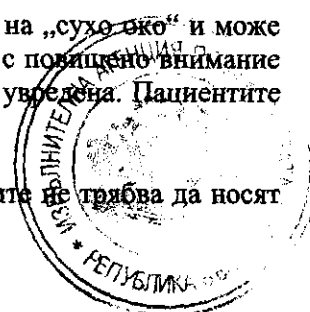
Продължителната употреба (обикновено е наблюдавано в рамките на 2-седмично лечение) може да доведе и до вторични очни инфекции (бактериални, вирусни или гъбични) поради потискането на отговора на организма или до забавяне на излекуването на такива инфекции. Освен това локалните очни кортикостероиди може да допринесат за развитието на инфекции на очите от опортюнистични микроорганизми, да утежнят протичането им или да замаскират техните признаци и симптоми. При краткотрайно лечение с кортикостероиди, каквото е предлаганото за Дукреса, честотата на такива случаи е ограничена.

Помощни вещества

Бензалкониев хлорид:

Съобщено е, че бензалкониев хлорид причинява дразнене на очите, симптоми на „сухо око“ и може да засегне слъзния филм и повърхността на роговицата. Трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със „сухо око“ и при пациенти, при които роговицата може да е увредена. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани в случай на продължителна употреба.

През целия период на лечение с Дукреса след операция на катаракта пациентите не трябва да носят контактни лещи.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Тъй като максималните плазмени концентрации на левофлоксацин и дексаметазон при очно приложение са поне 1000 пъти по-ниски от докладваните при стандартните перорално прилагани дози, малко вероятно е взаимодействията с други продукти за системно приложение да бъдат клинично значими.

Едновременната употреба с левофлоксацин на пробенецид, циметидин или циклоспорин променя някои фармакокинетични параметри на левофлоксацин, но не в клинично значима степен.

Едновременната употреба на локални стероиди и локални НСПВС може да повиши вероятността за проблеми с оздравяването на роговицата.

Инхибитори на CYP3A4 (включително ритонавир и кобицистат) може да намалят клирънса на дексаметазон, което ще доведе до усилване на ефектите му. Комбинацията трябва да се избягва, освен ако ползата превишава повишения риск от нежелани системни ефекти на кортикостероиди, като в този случай пациентите трябва да бъдат наблюдавани за системни ефекти на кортикостероиди.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на дексаметазон и левофлоксацин при бременни жени. Кортикостероидите преминават през плацентата. Продължителната или многократна употреба на кортикостероиди по време на бременност е била свързана с повишен риск от забавяне на феталния растеж, по-ниско тегло при раждане и риск от високо кръвно налягане, съдови заболявания и инсулинова резистентност в зряла възраст. Кърмачета, родени от майки, които са приемали значителни дози кортикостероиди по време на бременността, трябва внимателно да бъдат наблюдавани за признаци на хипоадrenalизъм. Проучванията с кортикостероиди при животни показват репродуктивна токсичност и тератогенни ефекти (включително цепка на небцето; вижте точка 5.3).

Тъй като при очно приложение не може да се изключи значима системна експозиция на кортикостероиди, употребата на Дукреса не се препоръчва по време на бременност и особено през първите три месеца трябва да се извършва само след внимателна оценка на съотношението полза/риск.

Кърмене

Системните кортикостероиди и левофлоксацин се екскретират в кърмата. Няма данни дали дексаметазон преминава в човешката кърма в количество, достатъчно да предизвика клинични ефекти при кърмачето. Не може да се изключи риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с Дукреса, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Системно прилаганите кортикостероиди може да понижат фертилитета при мъжете и жените, като влияят върху хормоналната секреция на хипоталамуса и хипофизната жлеза, както и върху гаметогенезата в тестисите и яйчниците. Не е известно дали дексаметазон при очно приложение понижава фертилитета при хора.

Левофлоксацин не причинява понижаване на фертилитета при плъхове при експозиция, значително по-висока от максималната експозиция при хора след очно прилагане.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Както при всички капки за очи, временно замъгленото зрение или други зрителни нарушения може да повлияят на способността за шофиране или работа с машини. В случай на замъглено зрение пациентът трябва да изчака, докато зрението се проясни, преди да шофира или работи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При клиничните изпитвания Дукреса е прилагана на 438 пациенти. Не са възникнали сериозни нежелани реакции. Най-често съобщаваните (не сериозни) нежелани реакции са дразнене в очите, очна хипертензия и главоболие.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции са съобщени при Дукреса по време на клинични изпитвания, включващи пациенти след операция на катаракта (във всяка група на честота нежеланите реакции са посочени в низходящ ред по отношение на тяхната честота).

Честотата на изброените по-долу възможни нежелани реакции е посочена посредством следните определения за честота:

много чести	$\geq 1/10$
чести	$\geq 1/100$ до $< 1/10$
нечести	$\geq 1/1000$ до $< 1/100$
редки	$\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$
много редки	$\leq 1/10\,000$
с неизвестна честота	От наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата

Дукреса (комбинация левофлоксацин/дексаметазон)

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие, дисгеузия
Нарушения на очите	Нечести	Дразнене в очите, необичайно усещане в окото, очна хипертензия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Сърбеж
Изследвания	Нечести	Повишено вътреочно налягане (*)
(*) > 6 mmHg, което означава значително повишение на вътреочното налягане		

По-долу са посочени нежелани реакции, които са били наблюдавани с едно от офталмологичните активни вещества (левофлоксацин или дексаметазон), и може да се появят и при Дукреса:

Левофлоксацин

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	Редки:	Екстраокуларни алергични реакции, включително кожен обрив
	Много редки:	Анафилаксия
Нарушения на нервната система	Нечести:	Главоболие
Нарушения на очите	Чести:	Парене в окото, намалено

		зрение и мукозни повлекла
	Нечести:	Слепване на клепачите, хемоза, папиларна реакция на конюнктивата, оток на клепача, очен дискомфорт, сърбеж в окото, болка в окото, хиперемия на конюнктивата, фоликули по конюнктивата, сухота в очите, еритем на клепача и фотофобия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести:	Ринит
	Много редки:	Оток на ларинкса

Дексаметазон

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на очите	Много чести	Повишаване на вътреочното налягане*
	Чести	Дискомфорт*, дразнене*, парене*, смъдене*, сърбеж* и замъглено зрение*
	Нечести	Алергични реакции и реакции на свръхчувствителност, забавено зарастване на раната, задна капсуларна катаракта*, опортюнистични инфекции, глаукома*
	Много редки	Конюнктивит, мидриаза, птоза, причинен от кортикостероиди увеит, калцификации на роговицата, кристална кератопатия, промени в дебелината на роговицата*, едем на роговицата, улцерация на роговицата и перфорация на роговицата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много редки	Оток на лицето
Нарушения на ендокринната система	С неизвестна честота	Синдром на Cushing, потискане на функцията на надбъбречната жлеза
* вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции“		

Описание на избрани нежелани реакции

Повишаване на вътреочното налягане

Може да възникнат повишаване на вътреочното налягане (ВОН) и глаукома. Продължителната употреба на кортикостероиди може да доведе до очна хипертензия/глаукома (особено при пациенти с предходно повишение на ВОН, причинено от стероиди, или с вече съществуващо високо ВОН или глаукома). Деца и пациенти в старческа възраст може да са особено предразположени към повишаване на ВОН, причинено от стероиди (вижте точка 4.4). Диабетиците са и по-предразположени да развият субкапсуларна катаракта след продължително локално прилагане на стероиди.

Нежелани реакции след операцията

По време на клиничните изпитвания са съобщавани очни нарушения (напр. едем на роговицата, дразнене в очите, необичайно усещане в окото, повишено сълзене, астигматизъм, нарушения на роговицата, сухо око, болка в очите, дискомфорт в очите, увеит, замъглено зрение, засилено възприемане на светлината, конюнктивит) и гадене. Тези реакции обикновено са леки и преходни и са оценени като свързани със самата операция на катарактата.

Възможни нежелани реакции, засягащи роговицата

При заболявания, причиняващи изтъняване на роговицата, локалната употреба на стероиди в някои случаи може да доведе до перфорация на роговицата (вижте точка 4.4).

Случаи на калцификация на роговицата са съобщавани много рядко във връзка с употребата на капки за очи, съдържащи фосфат, при някои пациенти със значително увредена роговица.

Допълнителни нежелани реакции, които са наблюдавани при продължителна употреба на активното вещество левофлоксацин, и може да възникнат също при Дукреса

При пациенти, приемащи системно флуорохинолони, са съобщавани случаи на разкъсване на сухожилие на рамото, ръката, ахилесовото или други сухожилия, изискващи хирургична намеса или довели до продължителна инвалидност. Проучванията и натрупаният след пускането на пазара опит от системното приложение на хинолони показват, че рискът от такива разкъсвания може да е повишен при пациенти, приемащи кортикостероиди, особено при гериатрични пациенти и при сухожилия с високо натоварване, включително ахилесовото сухожилие (вижте точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Общото количество левофлоксацин и дексаметазон-21-фосфат в бутилка Дукреса е твърде малко, за да предизвика токсични ефекти в случай на прием през устата по грешка.

В случай на локално предозиране лечението трябва да бъде спряно. В случай на продължително дразнене, окото (очите) трябва да се промият със стерилна вода.

Не е известно какви биха били симптомите при поглъщане по грешка. Лекарят може да обмисли стомашна промивка или предизвикване на повръщане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противовъзпалителни и антиинфекциозни средства в комбинация, кортикостероиди и антиинфекциозни средства в комбинация.

АТС код: S01C A01

Дукреса е комбинация на фиксирани дози от две активни вещества: левофлоксацин и дексаметазон.

Левофлоксацин:

Механизъм на действие:



Левовфлоксацин, активният L-изомер на офлоксацин, е флуорохинолоново антибактериално средство, което инхибира бактериалните топоизомеразни тип II - ДНК-гираза и топоизомераза IV. Левовфлоксацин действа предимно на ДНК-гиразата на Грам-отрицателните бактерии и топоизомераза IV на Грам-положителните бактерии. Спектърът на действие срещу очни патогени включва аеробни Грам-положителни микроорганизми (напр. *S. aureus* MSSA, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, стрептококи от група viridans), аеробни Грам-отрицателни бактерии (напр. *E. coli*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, изолирани при инфекции, придобити извън болница), други микроорганизми (напр. *Chlamydia trachomatis*).

Механизми на резистентност

Бактериална резистентност към левовфлоксацин може да се развие главно по два механизма, а именно, понижаване на концентрацията на лекарственото вещество в бактериалната клетка или промени в прицелните ензими на лекарството. Промените в прицелните места настъпват в резултат на мутации на хромозомните гени, кодиращи ДНК-гиразата (*gyrA* и *gyrB*) и топоизомераза IV (*parC* и *parE*; *grlA* и *grlB* при *Staphylococcus aureus*). Резистентността, дължаща се на ниска концентрация на лекарственото вещество в бактериалните клетки, е следствие от изменение на порините на външната мембрана (*OmpF*), водещо до намалено проникване на флуорохинолони в Грам-отрицателните бактерии, или от ефлукс помпи. Ефлукс-медирана резистентност е описана при пневмококи (*PmrA*), стафилококи (*NorA*), анаероби и Грам-отрицателни бактерии. Освен това при *Klebsiella pneumoniae* и *E. coli* е съобщавана плазмид-медирана резистентност към хинолони (определена от гена *qnr*).

Кръстосана резистентност

Възможно е да възникне кръстосана резистентност между флуорохинолони. Единични мутации може да не доведат до клинична резистентност, но множествени мутации обикновено водят до клинична резистентност към всички лекарства в класа на флуорохинолоните. Променените порини на външната мембрана и системите за ефлукс може да имат широкоспектрна субстратна специфичност, обхващаща няколко класа антибактериални средства и водеща до множествена резистентност.

Критерии за интерпретация на резултатите от изпитване за чувствителност

Няма критерии за интерпретация

Дексаметазон:

Механизъм на действие:

Кортикостероидите като дексаметазон потискат адхезионните молекули на клетките на съдовия ендотел, циклооксигеназа I или II и експресията на цитокини. Това действие води до намалена експресия на медиатори на възпалението и потискане на адхезията на циркулиращите левкоцити към съдовия ендотел, като по този начин предотвратява тяхната миграция във възпалената очна тъкан. Дексаметазон има изразено противовъзпалително действие с по-слаба минералокортикоидна активност в сравнение с някои други стероиди и е едно от най-мощните противовъзпалителни средства.

Клинична ефикасност:

Ефикасността на Дукреса е изследвана в контролирано проучване за оценка за не по-малка ефикасност на Дукреса спрямо стандартно лечение с предлаган на пазара продукт капки за очи, съдържащи тобрамицин (0,3%) и дексаметазон (0,1%), за превенция и лечение на възпаления и превенция на инфекция при операция на катаракта при възрастни. Изследователят, извършващ оценката на параметрите на изпитването не е имал достъп до информацията кое от двете лекарства е прилагано на отделните пациенти. Пациенти с извършена без усложнения операция на катаракта, са разпределени за капки за очи Дукреса, 1 капка 4 пъти дневно за 7 дена, последвани от 7 дена капки за очи дексаметазон 0,1%, 1 капка 4 пъти дневно, или за референтни капки за очи тобрамицин + дексаметазон, 1 капка 4 пъти дневно в продължение на 14 дни.

Данни за ефикасността са налични за 395 пациенти, на които е прилагана Дукреса, и за 393 пациенти, на които е прилаган референтният продукт след операция на катаракта. След 14-дневно лечение процентът пациенти без признаци на възпаление (първична крайна точка на изпитването) в групата на Дукреса, последвана от дексаметазон, е 95,19% в сравнение с 94,91% в групата на

тобрамицин + дексаметазон. Разликата между двата дяла е 0,0028 (95% CI: [-0,0275; 0,0331]), което показва не по-малката ефикасност на изпитваната схема на лечение спрямо референтното лечение. В никоя от групите не е съобщаван случай на ендофталмит в хода на проучването. В групата на Дукреса признаци на възпаление в предната камера липсват при 73,16% от пациентите в ден 4 и при 85,57% в ден 8 след операцията. В групата на тобрамицин + дексаметазон признаци на възпаление в предната камера липсват при 76,84% от пациентите в ден 4 и при 86,77% в ден 8. Хиперемия на конюнктивата липсва в ден 4 при 85,75% в групата на Дукреса спрямо съответно 82,19% в групата на тобрамицин + дексаметазон. Профилът на безопасност в двете групи е сходен.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Дукреса във всички подгрупи на педиатричната популация за превенция и лечение на възпаление и превенция на инфекция при операция на катаракта (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Очното прилагане на Дукреса води до абсорбиране на двете активни вещества в очните тъкани и, в много по-малка степен, в общото кръвообращение.

При прилагане на капки в очите на зайци плазмените концентрации на левофлоксацин се увеличават с увеличаване на дозата, както при еднократно, така и при многократно прилагане. В плазмата са измерени ниски нива на дексаметазонов натриев фосфат. Всъщност дексаметазоновият натриев фосфат бързо се метаболизира *in vivo* до дексаметазон, който е активният метаболит. Експозицията на дексаметазон нараства с дозата и след многократни дози се установява малко натрупване както на левофлоксацин, така и на дексаметазон. Нивата както на левофлоксацин, така и дексаметазон в очните тъкани (вътреочната течност, роговицата и конюнктивата) са по-високи от максималните плазмени нива след еднократна и многократни дози. По-конкретно, след 28-дневно лечение нивата на левофлоксацин и дексаметазон в очните тъкани са съответно 50 до 100 пъти и 3 до 4 пъти по-високи от C_{max} в плазмата.

Сто двадесет и пет пациенти, претърпели операция на катаракта, са рандомизирани в 3 групи: левофлоксацин, дексаметазон и Дукреса. По една капка от всяко лекарство е приложена 90 и 60 минути преди парацентезата на лимба. Средната стойност на наблюдаваните стойности за концентрацията на левофлоксацин е 711,899 ng/ml (95% CI: [595,538; 828,260]) в групата на Дукреса спрямо 777,307 ng/ml (95% CI: [617,220; 937,394]), когато левофлоксацин е прилаган самостоятелно. Концентрациите на левофлоксацин във вътреочната течност са доста над минималните инхибиращи концентрации за очните патогени в спектъра на активност на левофлоксацин.

Когато е прилагана Дукреса, дексаметазонът достига концентрация във вътреочната течност 11,774 ng/ml (95% CI: [9,812; 13,736]) спрямо 16,483 ng/ml (95% CI: [13,736; 18,838]), когато дексаметазон е прилаган самостоятелно.

Както левофлоксацин, така и дексаметазон, се отделят с урината.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изпитвания за очна токсичност при многократно прилагане върху зайци на фиксираната дозова комбинация левофлоксацин/дексаметазон в продължение на до 28 дена показват системна токсичност, дължаща се на прекомерните фармакологични ефекти на дексаметазон (фокална некроза на тубулни клетки и гломеруллопатия с некроза и/или хиалинни отлагания в бъбреците, хипертрофия на черния дроб с вътреклетъчни хиалинни включвания и некроза на единични клетки, атрофия на кората на надбъбречната жлеза и понижаване на броя на лимфоцитите поради атрофия на слезката, тимуса и лимфните възли).

Подобни реакции са наблюдавани само при експозиции, около 3 пъти по-високи от достигнатите при максималната препоръчителна очна доза при хора, което показва малка значимост за единичната употреба.

В изпитвания върху животни е установено, че инхибитори на гиразата причиняват нарушения в растежа на носещите стави. Подобно на други флуорохинолони, левофлоксацин е показал ефекти върху хрущялната тъкан (образуване на мехури и кухини) при плъхове и кучета след високи перорални дози.

Генотоксичност и канцерогенност

Дексаметазон и левофлоксацин не са показали клинично значим генотоксичен или канцерогенен потенциал.

Репродуктивна токсичност:

Левофлоксацин не е повлиял фертилитета и е нарушил ембрио-феталното развитие при животни само при експозиции, значително надвишаващи постижимите при препоръчаната очна терапевтична доза при хора. Локалното и системното прилагане на дексаметазон повлиява отрицателно фертилитета при мъжки и женски животни и предизвиква тератогенни ефекти, включително цепка на небцето, забавяне на феталния растеж и фетална смъртност. Установена е и пери- и постнатална токсичност на дексаметазон.

Фототоксичен потенциал:

Проучвания при мишки след перорално или интравенозно прилагане на дозата са показали, че левофлоксацин има фототоксично действие само при много високи дози.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат

Динатриев фосфат додекахидрат

Натриев цитрат

Бензалкониев хлорид

Натриев хидроксид/хлороводородна киселина (за корекция на pH)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

Изхвърлете в рамките на 28 дни след първото отваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка 5 ml от полиетилен с ниска плътност (LDPE), с апликатор капкомер от LDPE и капачка на винт от полиетилен с висока плътност (HDPE).

Големина на опаковките: 1 бутилка x 5 ml

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният антибиотик или остатъчният антибиотичен разтвор, както и всички материали, използвани за прилагането, трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Финландия



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20200130

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03 август 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА:

06/2022

