

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ducressa 1 mg/ml + 5 mg/ml, oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje dexamethasoni natrii phosphas odpovídající dexamethasonum 1 mg a levofloxacinum hemihydricum odpovídající levofloxacinum 5 mg.

Jedna kapka (přibližně 30 mikrolitrů) obsahuje přibližně dexamethasonum 0,03 mg a levofloxacinum 0,150 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml přípravku obsahuje 0,05 mg benzalkonium-chloridu a jedna kapka obsahuje přibližně 0,0015 mg benzalkonium-chloridu.

Jeden ml přípravku obsahuje 4,01 mg fosfátů a jedna kapka obsahuje přibližně 0,12 mg fosfátů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok (oční kapky).

Čirý, zelenožlutý roztok prakticky bez částic, o pH 7,0–7,4 a osmolalitě 270–330 mosm/kg. Po vykápnutí jsou kapky čiré a bezbarvé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ducressa je indikován dospělým pacientům k prevenci a léčbě zánětu a k prevenci infekce po operaci katarakty.

Je zapotřebí vzít v úvahu oficiální doporučení pro správné používání antibakteriálních přípravků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedna kapka aplikovaná do spojivkového vaku po operaci každých 6 hodin. Délka trvání léčby je 7 dnů. Je zapotřebí dbát, aby léčba nebyla ukončena předčasně.

Pokud je jedna dávka vynechána, léčba pokračuje následující plánovanou dávkou.

Po dokončení jednotýdenní léčby přípravkem Ducressa se doporučuje opakované vyšetření pacienta a zhodnocení potřeby pokračování v podávání očních kapek s obsahem kortikosteroidů v monoterapii. Délka léčby může záviset na rizikových faktorech konkrétního pacienta a na výsledku operace. Musí být stanovena lékařem, který se rozhodne na základě mikroskopického nálezu ze šterbinové lampy a závažnosti klinického stavu. Následná léčba očními kapkami s obsahem kortikosteroidů nemá trvat déle než 2 týdny. Nicméně je zapotřebí dbát, aby léčba nebyla ukončena předčasně.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Ducressa u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Přípravek Ducressa proto není určen k použití u dětí a dospívajících mladších 18 let.

Starší pacienti

U starších pacientů není zapotřebí žádné úpravy dávkování.

Použití při poruše funkce ledvin/jater

Přípravek Ducressa nebyl zkoumán u pacientů s poruchou funkce ledvin/ jater, a proto se u těchto pacientů má přípravek Ducressa používat s opatrností.

Způsob podání

Oční podání.

Aplikuje se jedna kapka do laterálního očního koutku a zároveň se stlačuje vnitřní oční koutek, aby se zabránilo vytékání kapky.

Pacienty je třeba poučit, aby si před použitím přípravku umyli ruce a aby se hrotem lahvičky nedotýkali oka nebo okolí oka, jelikož by to mohlo vést k poranění oka.

Pacienty je třeba rovněž poučit, že oční roztoky mohou být při nesprávné manipulaci kontaminovány běžně se vyskytujícími bakteriemi, které způsobují oční infekce. Používání kontaminovaných roztoků může vést k závažnému poškození oka a následné ztrátě zraku.

Nazolakrimální okluze způsobená kompresí slzného kanálku může snížit systémovou absorpci přípravku.

V případě souběžné léčby jinými očními kapkami, se mezi nimi má dodržovat odstup alespoň 15 minut.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku levofloxacin nebo na jiné chinolony, na dexamethason nebo na jiné kortikosteroidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- herpes simplex keratitida, varicella a jiná virová onemocnění rohovky a spojivky;
- mykobakteriální infekce oka způsobené nejen acidorezistentními bakteriemi jako např. *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* nebo *Mycobacterium avium*;
- mykotická onemocnění očních struktur;
- neléčená purulentní infekce oka.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinky na oko:

Přípravek Ducressa je určen pouze k očnímu podání. Přípravek Ducressa nesmí být vpichován subkonjunktiválně. Roztok také nemá být zaváděn přímo do přední oční komory.

Dlouhodobé používání přípravku může způsobit antibiotickou rezistenci a následné přerůstání necitlivých mikroorganismů včetně hub. Pokud se taková infekce rozvine, je zapotřebí přerušit léčbu a nasadit alternativní léčbu. Kdykoliv si to vyžaduje klinický stav, pacient má být vyšetřen zvětšovací metodou, jako např. biomikroskopií pomocí šterbinové lampy, a v případě potřeby také fluorescenčním barvením.

Déletrvající používání lokálních očních kortikosteroidů může vést k oční hypertenzi/ glaukomu, je to však nepravděpodobné, pokud je přípravek Ducressa používán pouze po doporučenou dobu léčby

(7 dnů). V každém případě se doporučuje častá kontrola nitroočního tlaku. Riziko zvýšení nitroočního tlaku kortikosteroidy je zvýšené u predisponovaných pacientů (např. diabetes mellitus).

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

Lokální oční kortikosteroidy mohou zpomalit hojení ran rohovky. U lokálních očních NSA (nesteroidní antiflogistika) je též známé pomalé nebo opožděné hojení. Současné používání lokálních očních NSA a kortikosteroidů může zvýšit riziko problémů s hojením. Při onemocněních, které způsobují ztenčení rohovky nebo skléry, je známé, že při používání lokálních kortikosteroidů dochází k perforacím.

Systémové účinky

Fluorochinolony jsou spojeny s hypersenzitivními reakcemi, i po podání jediné dávky. Pokud se vyskytne alergická reakce na levofloxacin, je nutné ukončit léčbu.

Při systémové aplikaci fluorochinolonů, včetně levofloxacinu, může dojít k zánětu a ruptuře šlachy, zejména u starších pacientů a pacientů souběžně léčených kortikosteroidy. Proto je třeba postupovat s opatrností a léčbu [název přípravku] ukončit při první známce tendinitidy (viz bod 4.8).

Po intenzivní nebo dlouhodobé kontinuální terapii se může u predisponovaných pacientů, včetně dětí a pacientů léčených inhibitory CYP3A4 (včetně ritonaviru a kobicistatu), objevit Cushingův syndrom a/nebo adrenální suprese související se systémovou absorpcí dexamethasonu podaného do oka. V těchto případech se nemá léčba ukončovat náhle, nýbrž postupným snižováním dávky.

Účinky na imunitní systém

Dlouhodobé používání přípravku (obvykle pozorované po dobu 2týdenní léčby) může také vést k sekundárním očním infekcím (bakteriálním, virovým nebo mykotickým) jako důsledek potlačení imunitní odpovědi hostitele nebo opoždění hojení. Lokální oční kortikosteroidy také mohou podporovat, zhoršovat nebo maskovat známky a příznaky očních infekcí způsobených oportunními mikroorganismy. Takové stavy se ale vyskytují jen zřídka, pokud je léčba kortikosteroidy krátká, jak je doporučeno u přípravku Ducressa.

Pomocné látky

Benzalkonium-chlorid

Benzalkonium-chlorid může způsobit podráždění očí, příznaky suchého oka a může mít vliv na slzný film a povrch rohovky. Má být používán s opatrností u pacientů s syndromem suchého oka a u pacientů s možným poškozením rohovky. Pacienti mají být sledováni v případě dlouhodobé léčby.

Po operaci katarakty nemají pacienti nosit kontaktní čočky po celou dobu léčby přípravkem Ducressa.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Jelikož maximální plazmatické koncentrace levofloxacinu a dexamethasonu po očním podání jsou minimálně 1 000krát nižší než koncentrace hlášené po standardních perorálních dávkách, je nepravděpodobné, že by interakce s jinými systémově podávanými přípravky byly klinicky relevantní.

Současné podávání probenecidu, cimetidinu nebo cyklosporinu s levofloxacinem změnilo některé farmakokinetické parametry, ne však v klinicky významné míře.

Současné použití lokálních kortikosteroidů nebo lokálních NSA může zvýšit riziko problémů s hojením rohovky.

Inhibitory CYP3A4 (včetně ritonaviru a kobicistatu) mohou snížit clearance dexamethasonu což má za následek zvýšení jeho účinků. Tato kombinace má být použita jedině v případě, že její přínos převažuje nad zvýšeným rizikem systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. V takovém případě je zapotřebí sledovat, zda se u pacientů nevyskytují systémové nežádoucí účinky kortikosteroidů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání dexamethasonu nebo levofloxacinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Kortikosteroidy prochází přes placentu. Dlouhodobé nebo opakované používání kortikosteroidů v těhotenství je spojeno se zvýšeným rizikem zpomalení intrauterinního růstu, nižší porodní hmotnosti a s rizikem vysokého krevního tlaku, cévních onemocnění a inzulinové rezistence v dospělosti. Děti narozené matkám, které v těhotenství dostávaly značné dávky kortikosteroidů, musí být pečlivě monitorovány, zda se u nich nerozvíjí známky hypoadrenalismu. Studie kortikosteroidů na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu a teratogenní účinky (včetně rozštěpů patra; viz bod 5.3). Jelikož se relevantní systémová expozice kortikosteroidem po očním podání nedá vyloučit, léčba přípravkem Ducressa v těhotenství se nedoporučuje, a to především v prvních třech měsících, je možná jen po pečlivém zvážení přínosů a rizik.

Kojení

Systémové kortikosteroidy a levofloxacin se vylučují do mateřského mléka. Nejsou k dispozici žádné údaje, které by naznačovaly, zda se do mateřského mléka vylučuje relevantní množství dexamethasonu, které by bylo schopné u dítěte vyvolat klinické účinky. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. O tom, zda ukončit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu přípravkem Ducressa, má rozhodnout lékař na základě zvážení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku.

Fertilita

Systémové podávání kortikosteroidů může snížit mužskou a ženskou fertilitu ovlivněním sekrece hormonů hypothalamu a hypofýzy nebo ovlivněním gametogeneze ve varlatech a vaječnících. Není známo, jestli dexamethason po očním podání snižuje lidskou fertilitu.

Levofloxacin u potkanů nijak nesnižoval fertilitu ani při expozici, která značně převyšovala maximální expozici člověka po očním podání.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Jako u všech očních kapek může dočasně rozmazané vidění nebo jiná porucha zraku ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud dojde k rozmazanému vidění, nesmí pacient řídit nebo obsluhovat stroje, dokud jeho vidění nevyjasní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích bylo přípravkem Ducressa léčeno 438 pacientů. Nevyskytly se žádné závažné nežádoucí účinky. Nejčastěji hlášené nezávažné nežádoucí účinky byly iritace oka, oční hypertenze a bolest hlavy.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V klinických studiích s přípravkem Ducressa u pacientů po operaci katarakty byly hlášeny následující nežádoucí účinky (v každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle frekvence sestupně).

Frekvence níže uvedených možných nežádoucích účinků je definována podle následující konvence:

velmi časté	$\geq 1/10$
časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
méně časté	$\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$
vzácné	$\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$
velmi vzácné	$\leq 1/10\,000$
není známo	z dostupných údajů nelze určit.

Ducressa (kombinace levofloxacin/dexamethason)

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy nervového systému	Méně časté	Bolest hlavy, dysgeuzie
Poruchy oka	Méně časté	Iritace oka, abnormální pocit v oku, oční hypertenze
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Pruritus
Vyšetření	Méně časté	Zvýšený nitrooční tlak (*)
(*) Za významné zvýšení nitroočního tlaku se považuje zvýšení > 6 mmHg.		

Nežádoucí účinky, které byly zaznamenány u jedné z léčivých látek (levofloxacinu nebo dexamethasonu), a mohou se objevit také u přípravku Ducressa, jsou uvedeny níže:

Levofloxacin

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	Vzácné:	alergické reakce mimo oko včetně kožní vyrážky
	Velmi vzácné:	Anafylaxe
Poruchy nervového systému	Méně časté:	Bolest hlavy
Poruchy oka	Časté:	Pálení očí, zhoršený zrak a mukózní proužky
	Méně časté:	Slepení víček, chemóza, konjunktivální papilární reakce, otok víček, oční diskomfort, svědění oka, bolest oka, hyperemie spojivky, spojivkové folikuly, suché oči, erytém víček a fotofobie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté:	Rinitida
	Velmi vzácné:	Laryngeální edém

Dexamethason

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Poruchy oka	Velmi časté	Zvýšení nitroočního tlaku*
	Časté	Diskomfort*, iritace*, pálení*, bodání*, svědění* a rozmazané vidění*
	Méně časté	Alergické a hypersenzitivní reakce, zpomalené hojení ran, zadní kapsulární katarakta*, oportunní infekce, glaukom*

	Velmi vzácné	Konjunktivitida, mydriáza, ptóza, kortikosteroidy vyvolaná uveitida, kalcifikace rohovky, krystalická keratopatie, změny tloušťky rohovky*, edém rohovky, ulcerace rohovky a perforace rohovky
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi vzácné	Edém obličeje
Endokrinní poruchy	Není známo	Cushingův syndrom, adrenální suprese
* viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků		

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšení nitroočního tlaku

Může dojít ke zvýšení nitroočního tlaku (NOT) a ke glaukomu. Dlouhodobá léčba kortikosteroidy může mít za následek oční hypertenzi nebo glaukom (především u pacientů, u kterých již došlo ke zvýšení NOT kvůli kortikosteroidům nebo kteří měli zvýšený NOT či glaukom již před léčbou). Děti a starší pacienti mohou být ke zvýšení NOT indukovanému kortikosteroidy zvláště citliví (viz bod 4.4). Diabetici jsou také více náchylní k rozvoji subkapsulární katarakty po dlouhodobém podávání lokálních kortikosteroidů.

Nežádoucí účinky po výkonu

V klinických studiích byla hlášena oční onemocnění (např. edém rohovky, iritace oka, abnormální pocit v oku, zvýšená tvorba slz, astenopie, onemocnění rohovky, suché oko, bolest oka, oční diskomfort, uveitida, rozmazané vidění, zraková percepce jasu, konjunktivitida) a nauzea. Tyto reakce jsou obvykle mírné a přechodné. Jsou připisovány samotné operaci katarakty.

Možné nežádoucí účinky související s rohovkou

U onemocnění, která způsobují ztenčení rohovky, může lokální podání kortikosteroidů v některých případech vést k perforaci rohovky (viz bod 4.4).

U některých pacientů s významně porušenou rohovkou byly v souvislosti s použitím očních kapek obsahujících fosfáty velmi vzácně hlášeny případy kalcifikace rohovky.

Další nežádoucí účinky, které byly zaznamenány při dlouhodobém používání léčivé látky levofloxacinu, a mohou se objevit také u přípravku Ducressa

U pacientů léčených systémově podávanými fluorochinolony byly hlášeny ruptury šlach ramene, ruky, Achillovy šlachy a dalších šlach, které si vynutily chirurgickou léčbu nebo vedly k dlouhodobější invaliditě. Studie a postmarketingové zkušenosti se systémově podávanými chinolony ukazují, že riziko takovýchto ruptur může být zvýšené u pacientů léčených kortikosteroidy, zvláště u geriatrických pacientů, a u šlach vystavených vysokému napětí, včetně Achillovy šlachy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky

na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky:

<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

4.9 Předávkování

Celkový obsah levofloxacinu a dexamethason-fosfátu v jedné lahvičce přípravku Ducressa je příliš nízký na to, aby po náhodném požití způsobil toxické účinky.

V případě topického předávkování je zapotřebí ukončit léčbu. V případě déletrvající iritace je zapotřebí vypláchnout oko/oči sterilní vodou.

Symptomy po náhodném požití nejsou známy. Lékař může zvážit provedení žaludeční laváže nebo zvracení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Protizánětlivá léčiva a antiinfektiva v kombinaci, kortikosteroidy a antiinfektiva v kombinaci.

ATC kód: S01C A01

Přípravek Ducressa je kombinace fixních dávek dvou léčivých látek: levofloxacinu a dexamethasonu.

Levofloxacin:

Mechanismus účinku:

Levofloxacin, aktivní L-izomer ofloxacinu, je fluorochinolonové antibiotikum, které inhibuje bakteriální topoizomerázy typu II – DNA gyrázu a topoizomerázu IV. Levofloxacin cílí přednostně na DNA gyrázu u gramnegativních bakterií a topoizomerázu IV u grampozitivních bakterií. Spektrum účinku proti očním patogenům zahrnuje aerobní grampozitivní mikroorganismy (např. *S. aureus* MSSA, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, viridující streptokoky), aerobní gramnegativní bakterie (např. *E. coli*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa* (komunitní izoláty)) a další mikroorganismy (např. *Chlamydia trachomatis*).

Mechanismy rezistence

Rezistence bakterií k levofloxacinu se rozvíjí dvěma hlavními mechanismy, jmenovitě poklesem koncentrace léčiva uvnitř bakteriální buňky nebo změnou cílových enzymů léčiva. Ke změně cílového místa dochází mutacemi v chromozomálních genech kódujících DNA gyrázu (*gyrA* a *gyrB*) a topoizomerázu IV (*parC* a *parE*; *grlA* a *grlB* u druhu *Staphylococcus aureus*). K rezistenci poklesem koncentrace léčiva uvnitř bakteriální buňky dochází buď díky změně porinů na vnější membráně (*OmpF*), které do gramnegativní bakterie propustí menší množství fluorochinolonů, nebo díky efluxním pumpám. Rezistence způsobená efluxními pumpami byla popsána u pneumokoků (*PmrA*), stafylokoků (*NorA*), anaerobů a gramnegativních bakterií. Plazmidem zprostředkovaná rezistence k chinolonům (způsobená genem *qnr*) byla hlášena u druhů *Klebsiella pneumoniae* a *E. coli*.

Zkřížená rezistence

Mezi chinolony se může vyskytnout zkřížená rezistence. Jednotlivé mutace nemusí vést ke klinické rezistenci, ale větší množství mutací obvykle vede ke klinické rezistenci ke všem léčivům ze skupiny fluorochinolonů. Změněné poriny na vnější membráně a efluxní systémy mohou mít širokou substrátovou specifitu pro několik skupin antibiotik, což může vést k mnohočetné rezistenci.

Epidemiologické mezní hodnoty ((*Epidemiological cut-off*, ECOFF) a hraniční hodnoty

Kritéria pro interpretaci testování citlivosti

Neexistují žádná kritéria pro interpretaci.

Dexamethason:

Mechanismus účinku:

Kortikosteroidy, jako je dexamethason, potlačují adhezni molekuly endotelu cév, cyklooxygenázu I nebo II a expresi cytokinů. Tyto účinky souhrnně vedou ke snížení exprese prozánětlivých mediátorů a k potlačení adheze cirkulujících leukocytů k endotelu cév, čímž se zabrání jejich migraci do zanícené

oční tkáň. Dexamethason vykazuje silný protizánětlivý účinek a slabší mineralokortikoidní účinek ve srovnání s jinými kortikosteroidy. Jedná se o jednu z nejúčinnějších protizánětlivých látek.

Klinická účinnost:

Účinnost přípravku Ducressa byla zkoumána v kontrolované studii zaměřené na hodnocení noninferiority přípravku Ducressa ve srovnání se standardní léčbou komerčně dostupnými očními kapkami s tobramycinem (0,3%) a dexamethasonem (0,1%) určenými k prevenci a léčbě zánětu a k prevenci infekce po operaci katarakty u dospělých pacientů. Hodnotící, který vedl studii, nebyl informován o přidělování léčby. Pacientům, kteří absolvovali operaci katarakty bez komplikací, byl přidělen buď přípravek Ducressa oční kapky v dávce 1 kapka 4krát denně po dobu 7 dnů a následně oční kapky s 0,1 % dexamethasonu v dávce 1 kapka 4krát denně po dobu dalších 7 dnů, nebo referenční oční kapky s tobramycinem + dexamethasonem v dávce 1 kapka 4krát denně po dobu 14 dnů.

Údaje o účinnosti byly k dispozici u 395 pacientů po operaci katarakty, kteří dostávali přípravek Ducressa, a u 393 pacientů po operaci katarakty, kteří dostávali referenční přípravek. Po 14 dnech léčby byl podíl pacientů bez příznaků zánětu (primární cíl studie) ve skupině s přípravkem Ducressa následovaným dexamethasonem 95,19 % a ve skupině s tobramycinem + dexamethasonem 94,91 %. Rozdíl mezi těmito dvěma podíly činí 0,0028 (95% CI: [-0,0275; 0,0331]), což potvrzuje noninferioritu testovaného režimu ve srovnání s referenčním režimem léčby. V žádné skupině nebyl během studie hlášen výskyt endoftalmitidy. Ve skupině s přípravkem Ducressa nebyly příznaky zánětu v přední komoře oční 4. den po operaci přítomné u 73,16 % pacientů a 8. den po operaci u 85,57 % pacientů. Ve skupině s tobramycinem + dexamethasonem nebyly příznaky zánětu v přední komoře oční 4. den po operaci přítomné u 76,84 % pacientů a 8. den po operaci u 86,77 % pacientů. Hyperemie spojivky nebyla 4. den po operaci přítomná u 85,75 % pacientů ve skupině s přípravkem Ducressa oproti 82,19 % v s tobramycinem + dexamethasonem. Bezpečnostní profil byl v obou skupinách podobný.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ducressa u všech podskupin pediatrické populace v indikacích léčby zánětu a prevence infekce po operaci katarakty (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po oční instilaci přípravku Ducressa dochází k absorpci obou léčivých látek do oční tkáň a, v mnohem menším rozsahu, do systémové cirkulace.

Po instilaci do očí králíků se plazmatické koncentrace levofloxacinu zvyšují s dávkou po jednorázovém i opakovaném podání. Měřené hladiny natrium-dexamethason-fosfátu v plazmě jsou nízké. Natrium-dexamethason-fosfát je *in vivo* rychle metabolizován na dexamethason, který je účinným metabolitem. Expozice dexamethasonu se zvyšuje s dávkou a po opakovaném podávání se levofloxacin i dexamethason v malém množství akumulují. Hladiny levofloxacinu i dexamethasonu v očních tkáních (komorové tekutině, rohovce a spojivce) jsou ve výsledku vyšší než maximální plazmatické hladiny po jednorázovém i opakovaném podání. Obzvláště po 28 dnech léčby byly hladiny levofloxacinu v očních tkáních 50krát až 100krát vyšší a hladiny dexamethasonu 3krát až 4krát vyšší než příslušné hodnoty C_{max} v plazmě.

Sto dvacet pět pacientů, kteří podstoupili operaci katarakty, bylo randomizováno do 3 skupin: levofloxacin, dexamethason a přípravek Ducressa. Všechna léčiva byla podávána v jedné kapce 90 a 60 minut před limbální paracentézou. Průměrná pozorovaná koncentrace levofloxacinu ve skupině s přípravkem Ducressa byla 711,899 ng/ml (95% CI: 595,538; 828,260). Po podání samotného levofloxacinu byla průměrná koncentrace 777,307 ng/ml (95% CI: 617,220; 937,394). Koncentrace levofloxacinu dosažené v komorové tekutině převyšují minimální inhibiční koncentrace očních patogenů, které spadají do spektra účinnosti levofloxacinu.

Po podání přípravku Ducressa dosáhla koncentrace dexamethasonu v průměru 11,774 ng/ml (95% CI: 9,812; 13,736). Po podání samotného dexamethasonu byla průměrná koncentrace 16,483 ng/ml (95% CI: 13,736; 18,838).

Levofloxacin i dexamethason jsou vylučovány močí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity po opakovaném podávání kombinace levofloxacin/dexamethason s fixní dávkou králíkům po dobu až 28 dnů prokázaly systémovou toxicitu, kterou lze připsat vystupňovaným farmakologickým účinkům dexamethasonu (fokální nekróza tubulárních buněk a glomerulopatie s nekrózou a/nebo hyalinními depozicemi v ledvinách, jaterní hypertrofie s intracelulárními hyalinními inkluzemi a nekrózou jednotlivých buněk, atrofie kůry nadledvinek a snížení počtu lymfocytů v důsledku atrofie sleziny, tymu a lymfatických uzlin).

Tyto účinky byly pozorovány až při 3krát vyšších expozicích, než odpovídá maximální doporučené dávce pro oční podání u člověka. Klinický význam těchto zjištění je proto malý.

Inhibitory gyrázy způsobovaly ve studiích se zvířaty růstové poruchy nosných kloubů. Stejně jako ostatní fluorochinolony způsoboval levofloxacin ve vysokých perorálních dávkách u potkanů a psů poruchy chrupavek (tvorbu puchýřů a dutin).

Genotoxicita a karcinogenita

U dexamethasonu ani levofloxacinu nebyl prokázán žádný klinicky významný genotoxický nebo karcinogenní potenciál.

Reprodukční toxicita:

Levofloxacin nijak neovlivňoval fertilitu a u zvířat ovlivnil embryonální a fetální vývoj až při expozicích, které významně přesahovaly expozice, kterých je možné dosáhnout po doporučených terapeutických dávkách pro oční podání u lidí. Lokální a systémové podání dexamethasonu snížilo mužskou i ženskou fertilitu a vyvolalo teratogenní účinky včetně rozštěpů patra, intrauterinní růstové retardace a úmrtí plodu. Byla pozorována i perinatální a postnatální toxicita dexamethasonu.

Fototoxický potenciál:

Studie na myších po perorálním i intravenózním podávání prokázaly fototoxický účinek levofloxacinu až při velmi vysokých dávkách.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Natrium-citrát
Roztok benzalkonium-chloridu
Hydroxid sodný / kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.
Zlikvidujte do 28 dnů po prvním otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Pětimililitrová lahvička z nízkohustotního polyethylenu (LDPE) s kapátkem z LDPE a šroubovacím uzávěrem z vysokohustotního polyethylenu (HDPE).

Velikosti balení: 1 lahvička x 5 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

64/166/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

11. 8. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 6. 2022