

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ducessa 1 mg/ml + 5 mg/ml, picături oftalmice, soluție

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de picături oftalmice, soluție, conține dexametazonă fosfat de sodiu, echivalent cu dexametazonă 1 mg și levofloxacină hemihidrat, echivalent cu levofloxacină 5 mg.

O picătură (circa 30 microlitri) conține aproximativ 0,03 mg de dexametazonă și 0,150 mg de levofloxacină.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Un ml de picături oftalmice, soluție conține 0,05 mg de clorură de benzalconiu, iar o picătură conține circa 0,0015 mg de clorură de benzalconiu.

Un ml de picături oftalmice, soluție conține 4,01 mg fosfați, iar o picătură conține 0,12 mg fosfați.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție (picături oftalmice).

O soluție transparentă, de culoare galben-deschis până la galben-verzui deschis, fără particule vizibile, cu un pH de 7,0-7,4 și osmolalitate de 270-330 mOsm/kg. Picăturile eliberate din flacon sunt o soluție limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ducessa picături oftalmice, soluție este indicat pentru prevenirea și tratarea inflamației și pentru prevenirea infecției asociate cu operația de cataractă la pacienții adulți.

Trebuie luate în considerare instrucțiunile oficiale privind utilizarea adecvată a agenților antibacterieni.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

O picătură administrată în sacul conjunctival după operație, la fiecare 6 ore. Durata tratamentului este de 7 zile. Trebuie acordată atenție pentru a nu întrerupe tratamentul prematur.

Dacă se omite o doză, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză planificată.

După finalizarea unei săptămâni de terapie cu Ducessa picături oftalmice, soluție, se recomandă reevaluarea pacientului pentru a stabili necesitatea continuării administrării picăturilor de ochi cu corticosteroizi ca monoterapie. Durata acestui tratament poate să depindă de factorii de risc ai pacientului și de rezultatul

operației și trebuie stabilită de către medic în funcție de rezultatele microscopice cu lampă cu fantă și de severitatea situației clinice. Tratamentul ulterior cu picături oculare cu steroizi nu trebuie să depășească în mod normal 2 săptămâni. Cu toate acestea, trebuie procedat cu atenție pentru a evita întreruperea prematură a tratamentului.

Copii și adolescenți:

Siguranța și eficacitatea Ducessa la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt date disponibile.

Ducessa nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Pacienți vârstnici:

Nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții vârstnici.

Utilizare în cazul insuficienței renale/hepatice

Ducessa nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală/hepatică și, astfel, Ducessa trebuie utilizat cu atenție în cazul acestor pacienți.

Mod de administrare

Administrare oftalmică.

Trebuie administrată o picătură în cantusul lateral, aplicând în același timp presiune la nivelul cantusului medial pentru a preveni scurgerea picăturii.

Pacienții trebuie instruiți să se spele pe mâini înainte de utilizare și să evite contactul între vârful recipientului și ochi sau structurile înconjurătoare, deoarece pot apărea leziuni la nivelul ochiului.

Pacienții trebuie, de asemenea, instruiți cu privire la faptul că, dacă nu sunt manevrate corect, soluțiile oculare se pot contamina cu bacterii comune, care pot cauza infecții oculare. Utilizarea soluțiilor contaminate poate duce la vătămări grave la nivelul ochiului și, ulterior, la pierderea vederii.

Ocluzia nazo-lacrimară prin compresia canalelor lacrimale poate reduce absorbția sistemică.

În cazul tratamentului concomitent cu alte picături de ochi soluție, instilările trebuie distanțate la 15 minute.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă levofloxacină sau la alte chinolone, la dexametazonă sau la alți steroizi sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Keratită indusă de herpes simplex, varicelă și alte boli virale ale corneei și conjunctivei;
- Infecții micobacteriene ale ochiului, cauzate de bacilii acido-rezistenți, cum sunt: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* sau *Mycobacterium avium*, dar fără a se limita doar la acestea;
- Boli fungice ale structurilor oculare;
- Infecția purulentă netratată a ochiului.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte oculare:

Ducessa este destinat exclusiv utilizării oculare. Ducessa nu trebuie injectat la nivel subconjunctiv. Soluția nu trebuie introdusă direct în camera anterioară a ochiului.

Utilizarea prelungită poate induce o rezistență la antibiotice, care are ca rezultat creșterea excesivă a organismelor nesusceptibile, inclusiv fungii. Dacă se dezvoltă o infecție, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie utilizată o terapie alternativă. Când evaluarea clinică o impune, pacientul trebuie examinat cu ajutorul instrumentelor de magnificare, cum este biomicroscopia cu lampă cu fantă și, acolo unde este adecvat, colorarea cu fluoresceină.

Utilizarea prelungită a corticosteroizilor oftalmici topici poate duce la hipertensiune oculară/glaucom, dar este improbabil când Duressa se utilizează pe durata de tratament recomandată (7 zile). În orice caz, se recomandă verificarea frecventă a presiunii intraoculare. Riscul de creștere a presiunii intraoculare, indusă de corticosteroizi, este mai mare la pacienții cu predispoziție (de exemplu, cei cu diabet zaharat).

Odată cu utilizarea corticosteroizilor pe cale sistemică și topică, se pot raporta tulburări oculare. Dacă un pacient se prezintă cu simptome cum sunt: vedere tulbură sau alte tulburări de vedere, trebuie considerată posibilitatea de îndrumare a acestuia către un oftalmolog, pentru evaluarea posibilelor cauze care pot fi asociate cu complicațiile operației de cataractă, dezvoltarea glaucomului sau a bolilor rare, cum este corioretinopatia seroasă centrală (CRSC), care au fost raportate după utilizarea corticosteroizilor pe cale sistemică și topică.

Corticosteroizii oftalmici topici pot încetini vindecarea leziunilor corneene. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene oculare topice sunt cunoscute, de asemenea, pentru încetinirea sau întârzierea vindecării. Utilizarea concomitentă a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene oculare topice și a steroizilor poate crește potențialul problemelor de vindecare.

În cazul bolilor care cauzează subțierea corneei sau a sclerei, s-a raportat apariția perforațiilor la utilizarea corticosteroizilor topici.

Efecte sistemice

Fluorochinolonele au fost asociate cu reacțiile de hipersensibilitate, chiar și numai după o singură doză. Dacă apare o reacție alergică la levofloxacină, întrerupeți tratamentul.

În cazul tratamentului cu fluorochinolona sistemică, inclusiv levofloxacină, pot apărea inflamarea și ruptura tendonului, în special la pacienții mai în vârstă, care sunt tratați în același timp cu corticosteroizi. Prin urmare, trebuie procedat cu atenție, iar tratamentul cu Duressa trebuie întrerupt la primul semn de inflamare a tendonului (vezi pct. 4.8).

Sindromul Cushing și/sau supresia glandelor suprarenale asociate cu absorbția sistemică a dexametazonei cu administrare oftalmică pot apărea după tratamentul intensiv sau de lungă durată la pacienții predispuși, incluzând copii și pacienți tratați cu inhibitori ai CYP3A4 (inclusiv ritonavir și cobicistat). În aceste cazuri, tratamentul trebuie întrerupt progresiv.

Efecte asupra sistemului imunitar

Utilizarea prelungită (în general, se observă în 2 săptămâni de tratament) poate cauza, de asemenea, infecții oculare secundare (bacteriene, virale sau fungice) din cauza suprimării răspunsului gazdei sau a întârzierii vindecării. În plus, corticosteroizii oculari topici pot promova, agrava sau masca semnele și simptomele infecțiilor oculare cauzate de microorganismele oportuniste. Apariția acestor condiții se limitează la tratamentul de scurtă durată cu corticosteroizi, cum ar fi cel sugerat pentru Duressa.

Excipienți

Clorură de benzalconiu:

S-a raportat că excipientul clorură de benzalconiu cauzează iritații oculare, simptome de ochi uscați și poate afecta pelicula lacrimală și suprafața corneană. A se utiliza cu atenție la pacienții cu sindrom de ochi uscat și la pacienții cu corenee potențial compromisă. Pacienții trebuie monitorizați în cazul utilizării prelungite.

După operația de cataractă, pacienții nu trebuie să poarte lentile de contact, pe toată durata tratamentului cu Duressa.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

De vreme ce concentrațiile plasmatiche maxime ale levofloxacinei și dexametazonei după administrarea oculară sunt de cel puțin 1000 de ori mai mici decât cele raportate după dozele standard cu administrare orală, interacțiunile cu alte medicamente cu utilizare sistemică sunt probabil irelevante din punct de vedere clinic.

Utilizarea concomitentă a probenecidului, cimetidinei sau ciclosporinei cu levofloxacină a modificat anumiți parametri farmacocinetici ai levofloxacinei, dar nu într-o măsură semnificativă din punct de vedere clinic.

Utilizarea concomitentă a steroizilor topici și a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene topice poate mări potențialul problemelor de vindecare a corneei.

Inhibitorii CYP3A4 (inclusiv ritonavir și cobicistat) pot reduce clearance-ul dexametazonei, cauzând efecte mărite. Administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția situației în care beneficiul este mai mare decât riscul crescut de reacții adverse cauzate de corticosteroizii sistemici, caz în care pacienții trebuie monitorizați pentru efectele corticosteroizilor sistemici.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există sau există un număr limitat de informații privind utilizarea dexametazonei și a levofloxacinei la femeile gravide. Corticosteroizii traversează placenta. Utilizarea prelungită sau repetată a corticosteroizilor în timpul sarcinii a fost asociată cu un risc mărit de întârziere a creșterii intrauterine, greutate redusă la naștere și risc de tensiune arterială mare, tulburări vasculare și rezistență la insulină la vârsta adultă. Sugarii născuți din mame care au fost tratate cu doze substanțiale de corticosteroizi în timpul sarcinii trebuie observați cu atenție pentru semne de hipoadrenalism. Studiile efectuate cu corticosteroizi la animale au indicat efecte de toxicitate și teratogenice (inclusiv palat despicat; vezi pct. 5.3).

De vreme ce expunerea la corticosteroizii sistemici nu poate fi exclusă după administrarea oculară, tratamentul cu Duressa nu se recomandă pe durata sarcinii și, în special în primele trei luni, aceasta trebuie realizată numai după o evaluare atentă a beneficiilor în raport cu riscurile.

Alăptarea

Corticosteroizii sistemici și levofloxacina sunt excretați în laptele uman. Nu există date disponibile care să indice dacă sunt transferate în laptele uman cantități relevante de dexametazonă și dacă acestea sunt capabile să producă efecte clinice asupra sugarului. Nu se poate exclude un risc asupra sugarului. Trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau la întreruperea/abținerea de la tratamentul cu Duressa, luând în considerare beneficiile alăptării pentru sugar și beneficiile tratamentului pentru pacientă.

Fertilitatea

Corticosteroizii administrați sistemic pot afecta fertilitatea la bărbați și la femei prin influențarea secreției hormonale a hipotalamusului și glandei pituitare, precum și a gametogenezei la nivelul testiculelor și ovarelor. Nu se cunoaște dacă dexametazona afectează fertilitatea umană după utilizarea oculară.

Levofloxacina nu a cauzat nicio tulburare de fertilitate la șobolanii expuși la doze considerabil mai mari față de expunerea maximă a omului după administrarea oculară.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

La fel ca în cazul oricăror picături oculare, tulburările de vedere și alte tulburări oculare pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă apar tulburări de vedere, pacientul trebuie să aștepte până când vederea este clară și abia apoi să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice, au fost tratați cu Ducressa 438 de pacienți. Nu au survenit reacții adverse grave. Cel mai frecvent raportate reacții adverse minore sunt iritația oculară, hipertensiunea oculară și cefaleea.

Listă reacțiilor adverse sub formă de tabel

S-au raportat următoarele reacții adverse în asociere cu Ducressa pe durata studiilor clinice în care s-au înscris pacienți după operația de cataractă (în fiecare grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a frecvenței).

Frecvența reacțiilor adverse posibile enumerate mai jos este definită utilizând convenția următoare:

foarte frecvente	$\geq 1/10$
frecvente	$\geq 1/100$ și $<1/10$
mai puțin frecvente	$\geq 1/1000$ și $<1/100$
rare	$\geq 1/10000$ și $<1/1000$
foarte rare	$\leq 1/10000$
cu frecvență necunoscută	Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Ducressa (combinație în doză fixă de levofloxacină/dexametazonă)

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Cefalee, disgeuzie
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Iritație oculară, senzație anormală în ochi, hipertensiune oculară
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Prurit
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente	Presiune intraoculară mărită (*)
(*) > 6 mmHg, ceea ce înseamnă o creștere semnificativă a presiunii intraoculare		

Reacțiile adverse care au fost raportate în asociere cu una dintre substanțele oftalmice active (levofloxacină sau dexametazonă) și care apar posibil și în cazul Ducressa sunt enumerate mai jos:

Levofloxacină

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare:	Reacții alergice extraoculare, inclusiv erupție cutanată tranzitorie.
	Foarte rare:	Anafilaxie.
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente:	Cefalee.
Tulburări oculare	Frecvente:	Arsuri oculare, vedere redusă și secreții la nivelul mucoasei.
	Mai puțin frecvente:	Matizare a pleoapelor, chemoză, reacție papilară conjunctivală, edem la nivelul pleoapelor, disconfort ocular, prurit ocular, durere oculară, hiperemie conjunctivală, foliculi conjunctivali, sindromul ochiului uscat, eritem la nivelul pleoapelor și fotofobie.
	Mai puțin frecvente:	Rinită.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
	Foarte rare:	Edem laringian.

Dexametazonă

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări oculare	Foarte frecvente	Creștere a presiunii intraoculare*.
	Frecvente	Disconfort*, iritații*, arsuri*, înțepături*, prurit* și vedere încețoșată*.
	Mai puțin frecvente	Reacții alergice și de hipersensibilitate, vindecare întârziată a leziunilor, cataractă capsulară posterioară*, infecții cu germeni oportuniști, glaucom*.
	Foarte rare	Conjunctivită, midriază, ptoză, uveită indusă de corticosteroizi, calcificări corneene, keratopatie a cristalinului, modificări ale grosimii corneei*, edem cornean, ulceratie corneană și perforatie corneană.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte rare	Edem facial.
Tulburări endocrine	Cu frecvență necunoscută	Sindrom Cushing, insuficiență suprarenală.
* vezi pct. „Descrierea reacțiilor adverse selectate”		

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Creștere a presiunii intraoculare

Pot surveni creșterea presiunii intraoculare (PIO) și glaucomul. Utilizarea prelungită a tratamentului cu corticosteroizi poate cauza hipertensiune oculară/glaucom (în special la pacienții cu PIO anterior crescută, indusă de steroizi sau la pacienții cu PIO crescută preexistentă sau glaucom preexistent). Copiii și pacienții în vârstă pot fi susceptibili în mod special la creșterea PIO indusă de steroizi (vezi pct. 4.4). Diabeticii sunt, de asemenea, mai predispuși să dezvolte cataracte subcapsulare după administrarea prelungită a steroizilor topici.

Reacții adverse post-procedurale

În timpul studiilor clinice, au fost raportate tulburări oculare (de exemplu: edem cornean, iritație oculară, senzație anormală în ochi, lăcrimare crescută, astenopie, tulburare corneană, ochi uscați, durere oculară, disconfort ocular, uveită, vedere tulbură, luminozitate vizuală, conjunctivită) și greață. Aceste reacții sunt, de obicei, ușoare și tranzitorii, și sunt evaluate ca fiind asociate operației de cataractă în sine.

Reacții adverse posibile, asociate corneei

În cazul bolilor care cauzează subțierea corneei, utilizarea topică a steroizilor poate cauza perforarea corneei în anumite situații (vezi pct. 4.4.).

Cazurile de calcifiere corneană au fost raportate foarte rar în asociere cu utilizarea picăturilor oculare care conțin fosfat, la anumiți pacienți, cu corneea deteriorată semnificativ.

Reacții adverse suplimentare care au fost observate odată cu utilizarea prelungită a substanței active levofloxacină și care pot apărea potențial și în cazul Ducressa

La pacienții care au urmat un tratament cu fluorochinolone sistemice, s-au raportat rupturi de umăr, mână, ruptura tendonului lui Ahile și a altor tendoane, care necesită reparare chirurgicală sau care au dus la dizabilitate prelungită. Studiile și experiența ulterioară punerii pe piață asociate chinolonelor sistemice indică faptul că riscul acestor rupturi poate crește la pacienții la care se administrează tratament cu corticosteroizi, în special la pacienții vârstnici și cu tendoane supuse unui stres ridicat, inclusiv tendonul lui Ahile (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Cantitatea totală de levofloxacină și dexametazonă 21-fosfat din flaconul de Ducressa este prea mică pentru a induce efecte toxice după o administrare accidentală.

În cazul supradozei topice, tratamentul trebuie oprit. În cazul iritației prelungite, ochii trebuie clătiți cu apă sterilă.

Simptomatologia cauzată de ingestia accidentală nu este cunoscută. Medicul trebuie ia în considerare efectuarea lavajului gastric sau inducerea emezei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antiinflamatori și antiinfecțioși în combinație, corticosteroizi și antiinfecțioși în combinație.

Codul ATC: S01C A01

Ducressa este o combinație în doză fixă de două substanțe active: levofloxacină și dexametazonă.

Levofloxacină:

Mecanism de acțiune:

Levofloxacină, izomerul L activ al ofloxacinei, este un agent antibacterian de tip fluorochinolonă, care inhibă topoizomerazele bacteriene de tip II – ADN-giraza și topoizomeraza IV. Levofloxacină vizează preferențial ADN-giraza în bacteriile Gram-negative și topoizomeraza IV în bacteriile Gram-pozitive. Spectrul de activitate împotriva patogenilor oculari include microorganismele Gram-pozitive aerobe (de exemplu: *S. aureus* MSSA, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, streptococii din grupul viridans), bacteriile Gram-negative aerobe (de exemplu: materialele izolate comunitare de *E. coli*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*), alte microorganisme (de exemplu, *Chlamydia trachomatis*).

Mecanisme de rezistență

Rezistența bacteriană la levofloxacină se poate dezvolta în principal din cauza a două mecanisme principale, mai exact, reducerea concentrației intrabacteriene a medicamentului sau modificările de la nivelul enzimelor

țintă ale medicamentului. Modificarea locației țintă rezultă din mutațiile din genele cromozomiene care codează ADN-giraza (*gyrA* și *gyrB*) și topoizomeraza IV (*parC* și *parE*; *grlA* și *grlB* din *Staphylococcus aureus*). Rezistența cauzată de concentrația intrabacteriană redusă a medicamentului este cauzată fie de porinele modificate ale membranei externe (*OmpF*), ducând la un nivel redus de pătrundere a fluorochinolonei în bacteriile Gram-negative, fie de pompele de eflux. Rezistența mediată prin eflux a fost descrisă în pneumococi (*PmrA*), stafilococi (*NorA*), bacteriile anaerobe și Gram-negative. În cele din urmă, rezistența la chinolone mediată prin plasmide (stabilită de gena *qnr*) a fost raportată în cazul *Klebsiella pneumoniae* și *E.coli*.

Rezistența încrucișată

Poate apărea rezistența încrucișată între fluorochinolone. Mutațiile singulare pot să nu ducă la rezistență clinică, însă, în general, mai multe mutații duc la rezistența clinică în cazul tuturor medicamentelor din clasa fluorochinolonei. Porinele modificate ale membranei externe și sistemele de eflux pot să aibă o specificitate mare de substrat, vizând mai multe clase de agenți antibacterieni și ducând la rezistență multiplă.

Criterii de interpretare a testării susceptibilității

Nu există criterii de interpretare

Dexametazonă:

Mecanism de acțiune:

Corticosteroizii, cum este dexametazona, suprimă moleculele de adeziune celulară endotelială vasculară, ciclooxigenaza I sau II și exprimarea citokinei. Această acțiune culminează într-o exprimare redusă a mediatorilor proinflamatori și în suprimarea adeziunii leucocitelor circulante la endoteliul vascular, prevenind astfel migrarea acestora în țesutul ocular inflamant. Dexametazona a marcat activitatea antiinflamatoare cu activitate mineralcorticoidă redusă, în comparație cu alți steroizi, și este unul dintre cei mai puternici agenți antiinflamatori.

Eficacitate clinică:

Eficacitatea Duressa a fost investigată într-un studiu controlat, pentru a evalua non-inferioritatea Duressa comparativ cu un tratament standard cu formula comercială picături oculare cu tobramicină (0,3%) și dexametazonă (0,1%) pentru prevenirea și tratarea inflamației și prevenirea infecției asociate cu operația de cataractă la adulți. Investigatorul responsabil cu evaluarea parametrilor studiului a fost privat de informațiile privind alocarea tratamentului. Pacienții care au avut o operație de cataractă reușită, fără complicații, au fost tratați cu picături oculare Duressa, 1 picătură de 4 ori pe zi, timp de 7 zile, iar apoi cu picături oculare cu dexametazonă 0,1%, 1 picătură de 4 ori pe zi, timp de încă 7 zile sau cu medicamentul de referință – picături oculare cu tobramicină + dexametazonă, 1 picătură de 4 ori pe zi, timp de 14 zile.

Datele de eficacitate au fost disponibile pentru 395 de pacienți cărora li s-a administrat Duressa și pentru 393 de pacienți cărora li s-a administrat medicamentul de referință, după operația de cataractă. După 14 zile de tratament, proporția dintre pacienții fără semne de inflamare (criteriul de evaluare primar al studiului) din grupul de pacienți tratați cu Duressa urmat de grupul cu dexametazonă și pacienții din grupul care au primit tratament cu tobramicină + dexametazonă a fost de 95,19% comparativ cu 94,91% respectiv. Diferența dintre cele două proporții a fost de 0,0028 (95% interval de încredere: [-0,0275; 0,0331]), valoare care demonstrează non-inferioritatea testului comparativ cu schema de tratament de referință. Nu s-a raportat niciun caz de endoftalmită în timpul studiului pentru niciunul dintre grupuri. Semnele de inflamație a camerei anterioare au lipsit din brațul Duressa în măsură de 73,16% din pacienți în ziua 4 și în măsură de 85,57% din pacienți din ziua 8 după operație. În cazul brațului de tobramicină + dexametazonă, semnele de inflamație a camerei anterioare au lipsit în măsură de 76,84% din pacienți în ziua 4 și în măsură de 86,77% din pacienți în ziua 8. Hiperemia conjunctivală era deja absentă în ziua 4 la 85,75% din pacienții din brațul de tratament cu Duressa comparativ cu 82,19% din pacienții din brațul de tratament cu tobramicină + dexametazonă, respectiv. Profilul de siguranță a fost similar în ambele grupuri.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentelor a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Ducressa pentru toate subseturile pentru copii și adolescenți, privind prevenirea și tratarea inflamației și prevenirea infecțiilor asociate cu operația de cataractă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Instilarea oculară a Ducressa duce la absorbția ambelor substanțe active în țesutul ocular și, într-o măsură mai mică, în circulația sistemică.

După instilarea oculară la iepuri, concentrațiile de levofloxacină din plasmă au crescut odată cu doza, atât după administrarea singulară, cât și după administrarea repetată. În plasmă, sunt măsurate nivelurile reduse de dexametazonă fosfat de sodiu. De fapt, dexametazona fosfat de sodiu este metabolizată rapid *in vivo* la dexametazonă, metabolitul activ. Expunerea la dexametazonă crește odată cu doza și, după doze repetate, este evidentă o acumulare minoră de levofloxacină și dexametazonă. Atât nivelul de levofloxacină, cât și cel de dexametazonă, din țesuturile oculare (umoarea apoasă, corneea și conjunctiva) sunt mai mari decât concentrațiile maxime din plasmă după doza unică și dozele repetate. În special, după 28 de zile de tratament, concentrațiile de levofloxacină și dexametazonă din țesuturile oculare sunt de 50 până la 100 de ori mai mari și, respectiv, de 3 până la 4 ori mai mari decât valoarea C_{max} din plasmă.

O sută douăzeci și cinci de pacienți care au trecut printr-o operație de cataractă au fost randomizați în 3 grupuri: levofloxacină, dexametazonă și Ducressa. O picătură din fiecare medicament a fost administrată cu 90 și 60 de minute înainte de paracenteza linguală. Media valorilor observate pentru concentrația de levofloxacină a fost egală cu 711,899 ng/ml (95% interval de încredere: 595,538; 828,260) în grupul Ducressa comparativ cu 777,307 ng/ml (95% interval de încredere: 617,220; 937,394) când s-a administrat numai levofloxacină. Concentrațiile de levofloxacină din umoarea apoasă sunt cu mult peste concentrațiile inhibitorii minime pentru patogenii oculari în spectrul de activitate al levofloxacinii.

Când s-a administrat Ducressa, dexametazona a atins concentrația de 11,774 ng/ml în umoarea apoasă (95% interval de încredere: 9,812; 13,736) comparativ cu 16,483 ng/ml (95% CI: 13,736; 18,838) când s-a administrat numai dexametazonă.

Atât levofloxacină, cât și dexametazona sunt eliminate prin urină.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate oculară în cazul dozelor repetate cu combinația de levofloxacină/dexametazonă în doză fixă de până la 28 de zile la iepuri au raportat toxicități sistemice care pot fi atribuite efectelor farmacologice exagerate ale dexametazonei (necroză celulară tubulară focală și glomerulopatie cu necroză și/sau depuneri hialine în rinichi, hipertrofie hepatică cu incluzii hialine intracelulare și necroză unicelulară, atrofia cortexului glandelor suprarenale și reduceri la nivelul limfocitelor din cauza atrofiei splinei, timusului și nodulilor limfatici).

Astfel de efecte au fost observate numai la expuneri mai mari de 3 ori decât doza maximă recomandată la nivel ocular uman, indicând astfel o relevanță mică în utilizarea clinică.

În studiile la animale, s-a arătat că inhibitorii girazei cauzează tulburări articulare din cauza susținerii greutății. La fel ca în cazul altor fluorochinolone, levofloxacină a arătat efecte asupra cartilajului (chisturi și cavități) la șobolani și câini, după doze orale ridicate.

Genotoxicitate și carcinogenicitate

Dexametazona și levofloxacină nu au prezentat un potențial genotoxic sau carcinogenic relevant clinic.

Toxicitate asupra funcției de reproducere:

Levofloxacină nu a influențat fertilitatea și a afectat dezvoltarea embrion-fetală la animale numai în cazul expunerilor considerabil excesive în raport cu cele care se ating prin doza terapeutică oculară recomandată la oameni. Administrarea toxică și sistemică a dexametazonei a afectat fertilitatea la masculi și femele și a indus efecte teratogenice, inclusiv palat despicat, întârzierea dezvoltării intrauterine și mortalitatea fetală. S-a observat, de asemenea, toxicitatea perinatală și postnatală a dexametazonei.

Potențial fototoxic:

Studiile efectuate la șoareci, după administrarea dozei pe cale orală și intravenoasă, au arătat că levofloxacină prezintă o activitate fototoxică numai în doze foarte ridicate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dihidrogenofosfat sodic monohidrat
Fosfat de sodiu dodecahidrat
Citrat de sodiu
Clorură de benzalconiu
Hidroxid de sodiu/acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

A se elimina în decurs de 28 de zile de la prima deschidere a flaconului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de 5 ml din polietilenă de joasă densitate (PEJD), cu picurător din PEJD și capac cu filet, din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD).

Mărimi de ambalaj: 1 flacon x 5 ml

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13368/2020/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2024