

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Duressa, 1 mg/mL + 5 mg/mL, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mililitr kropli do oczu w postaci roztworu zawiera deksametazonu sodu fosforan w ilości odpowiadającej 1 mg deksametazonu oraz hemihydrat lewofloksacyny w ilości odpowiadającej 5 mg lewofloksacyny.

Jedna kropla (około 30 mikrolitrów) zawiera około 0,03 mg deksametazonu i 0,150 mg lewofloksacyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jeden ml kropli do oczu w postaci roztworu zawiera 0,05 mg benzalkoniowego chlorku, a jedna kropla zawiera około 0,0015 mg benzalkoniowego chlorku.

Jeden ml kropli do oczu w postaci roztworu zawiera 4,01 mg fosforanów, a jedna kropla zawiera około 0,12 mg fosforanów.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przejrzysty, zielonkawożółty, praktycznie wolny od cząstek stałych roztwór o pH 7,0–7,4 i osmolalności 270–330 mOsm/kg. Upuszczone krople wydają się jasne i bezbarwne.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Duressa, krople do oczu, roztwór jest wskazany w profilaktyce i leczeniu stanów zapalnych oraz zapobieganiu zakażeniom związanym z operacjami zaćmy u osób dorosłych. Należy przestrzegać oficjalnych wytycznych dotyczących właściwego stosowania środków antybakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jedna kropla podawana do worka spojówkowego po operacji co 6 godzin. Czas trwania leczenia wynosi 7 dni. Należy zadbać, aby nie przerwać przedwcześnie terapii.

W przypadku pominięcia jednej dawki należy kontynuować leczenie podając następną dawkę zgodnie z planem.

Po zakończeniu tygodniowej terapii kroplami do oczu Duressa zalecane jest przeprowadzenie ponownego badania pacjenta w celu oceny konieczności kontynuowania podawania kortykosteroidowych kropli do oczu jako monoterapii. Czas trwania tego leczenia może zależeć od czynników ryzyka pacjenta oraz wyniku operacji i musi zostać określony przez lekarza na podstawie wyników badań mikroskopowych przy użyciu lampy szczelinowej oraz w zależności od ciężkości obrazu klinicznego. Dalsze leczenie steroidowymi kroplami do oczu nie powinno zazwyczaj trwać dłużej niż 2 tygodnie. Należy jednak zadbać, aby nie przerwać przedwcześnie terapii.

Dzieci i młodzież:

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Duressa u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia. Brak dostępnych danych.

Stosowanie produktu leczniczego Ducessa u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia nie jest zalecane.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Ducessa u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby i dlatego u takich pacjentów lek Ducessa należy stosować ostrożnie.

Sposób podawania

Podanie do oka.

Podawać jedną kroplę w kąciку zewnętrznym, uciskając przy tym kąciку przyśrodkowy, aby zapobiec wypływowi kropel.

Pacjentów należy poinstruować, aby przed użyciem umyli ręce i unikali kontaktu końcówki pojemnika z okiem lub otaczającymi je strukturami, ponieważ może to skutkować urazem oka.

Pacjenci powinni być również poinstruowani, że roztwory do oczu, w przypadku niewłaściwego obchodzenia się z nimi, mogą zostać skażone bakteriami, o których wiadomo, że powodują zakażenie oczu. Użycie zanieczyszczonych roztworów może skutkować ciężkim uszkodzeniem oka i w następstwie utratą wzroku.

Okłuzja przewodu nosowo-łzowego poprzez uciskanie przewodów łzowych może zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe.

W przypadku jednoczesnego leczenia innymi kroplami do oczu w postaci roztworu należy odczekać 15 minut między zakraplaniem kolejnych produktów.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lewofloksacynę lub inne chinolony, deksametazon bądź inne steroidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Opryszczkowe zapalenie rogówki, ospa wietrzna i inne choroby wirusowe rogówki i spojówek;
- Zakażenia prątkowe oka wywołane między innymi przez prątki kwasooporne, takie jak *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* lub *Mycobacterium avium*;
- Grzybicze choroby struktur ocznych;
- Nieleczona ropna infekcja oka.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działanie na oczy:

Produkt leczniczy Ducessa jest przeznaczony wyłącznie do użytku okulistycznego. Produktu leczniczego Ducessa nie wolno wstrzykiwać podskórnym. Roztworu nie należy wprowadzać bezpośrednio do komory przedniej oka.

Długotrwałe stosowanie może wywołać oporność na antybiotyki i w wyniku tego nadmierny rozrost organizmów niewrażliwych, w tym grzybów. Jeśli dojdzie do zakażenia, należy przerwać leczenie i zastosować inną terapię. W każdym przypadku, gdy wymaga tego osąd kliniczny, pacjent powinien być badany przy użyciu powiększenia, np. metodą biomikroskopii w lampie szczelinowej, a w razie potrzeby barwienia fluoresceiną.

Długotrwałe stosowanie miejscowych kortykosteroidów okulistycznych może prowadzić do nadciśnienia ocznego lub jaskry, ale jest to mało prawdopodobne w przypadku stosowania produktu leczniczego Ducessa przez zalecany okres leczenia (7 dni). W każdym przypadku zalecane jest częste sprawdzanie ciśnienia śródgałkowego. Ryzyko wywołanego kortykosteroidami wzrostu ciśnienia śródgałkowego jest zwiększone u pacjentów z predyspozycjami (takimi jak cukrzyca).

Podczas stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych i miejscowych mogą być zgłaszane zaburzenia widzenia. Jeżeli u pacjenta występują objawy takie jak niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu oceny możliwych przyczyn,

które mogą być związane z powikłaniami po operacji zaćmy, rozwojem jaskry lub chorobami rzadkimi, takimi jak centralna surowicza chorioretinopatia (CSCR), które były zgłaszane po zastosowaniu kortykosteroidów ogólnoustrojowych i miejscowych.

Miejscowe kortykosteroidy oftalmologiczne mogą spowalniać gojenie się ran rogówki. Wiadomo, że gojenie spowalniają lub opóźniają również miejscowe NLPZ oftalmologiczne. Jednoczesne stosowanie oftalmologicznych miejscowych NLPZ i steroidów może zwiększyć ryzyko wystąpienia problemów z gojeniem.

W razie stosowania kortykosteroidów miejscowych w chorobach powodujących ścięczenie rogówki lub twardówki stwierdzono występowanie perforacji.

Działanie ogólnoustrojowe

Fluorochinolony wiązane są z reakcjami nadwrażliwości, nawet po podaniu jednej dawki. W przypadku wystąpienia reakcji alergicznej na lewofloksacynę należy przerwać kurację.

W przypadku ogólnoustrojowej terapii fluorochinolonami, w tym lewofloksacyną, szczególnie u osób w podeszłym wieku i leczonych jednocześnie kortykosteroidami może dojść do zapalenia i zerwania ścięgien. Należy w związku z tym zachować ostrożność i przerwać leczenie produktem leczniczym Ducessa przy pierwszych oznakach zapalenia ścięgien (patrz punkt 4.8).

Zespół Cushinga i(lub) zahamowanie czynności nadnerczy związane z ogólnoustrojowym wchłanianiem deksametazonu do oka może wystąpić po intensywnym lub długotrwałym ciągłym leczeniu u predysponowanych pacjentów, w tym dzieci i pacjentów leczonych inhibitorami CYP3A4 (w tym rytonawirem i kobicystatem). W takich przypadkach leczenie powinno być stopniowo odstawione.

Działanie na układ odpornościowy

Długotrwałe stosowanie (zwykle obserwowane w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia) może również prowadzić do wtórnych zakażeń oczu (bakteryjnych, wirusowych lub grzybiczych) ze względu na zahamowanie odpowiedzi gospodarza lub opóźnienie ich gojenia się. Ponadto miejscowe kortykosteroidy oczne mogą nasilać, zaostrzać lub maskować oznaki i objawy infekcji oczu wywołanych przez drobnoustroje oportunistyczne. Występowanie tych schorzeń jest ograniczone w przypadku krótkotrwałego leczenia kortykosteroidami, takiego jak zalecane w przypadku produktu leczniczego Ducessa.

Substancje pomocnicze

Benzalkoniowy chlorek:

Zgłaszano, że benzalkoniowy chlorek powoduje podrażnienie oczu, objawy suchych oczu i może wpływać na film łzowy oraz powierzchnię rogówki. Należy ostrożnie stosować go u pacjentów z suchym okiem i u pacjentów, u których zagrożona może być rogówka. W przypadku długotrwałego stosowania pacjentów należy monitorować.

Pacjenci po operacji zaćmy nie powinni zakładać soczewek kontaktowych przez cały czas trwania terapii produktem leczniczym Ducessa.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Maksymalne stężenie lewofloksacyny i deksametazonu w osoczu krwi po podaniu do oka jest co najmniej 1000 razy mniejsze niż zgłaszane po podaniu standardowych dawek doustnych, jest więc mało prawdopodobne, aby interakcje z innymi produktami do stosowania ogólnoustrojowego były istotne klinicznie.

Jednoczesne stosowanie z lewofloksacyną probenecydu, cymetydyny lub cyklosporyny zmieniało niektóre parametry farmakokinetyczne lewofloksacyny, ale nie w stopniu istotnym klinicznie. Jednoczesne stosowanie steroidów miejscowych i miejscowych NLPZ może zwiększać ryzyko wystąpienia problemów z gojeniem się rogówki.

Inhibitory CYP3A4 (w tym rytonawir i kobicystat) mogą zmniejszać klirens deksametazonu, co prowadzi do zwiększenia oddziaływania. Należy unikać takiego skojarzenia, chyba że korzyści przeważają nad zwiększonym ryzykiem wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów, w którym to przypadku należy monitorować pacjentów pod względem ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania deksametazonu i lewofloksacyny u kobiet w ciąży. Kortykosteroidy przenikają przez łożysko. Długotrwałe lub powtarzające się stosowanie kortykosteroidów w czasie ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu, niższej urodzeniowej masy ciała i ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego, chorób naczyniowych i insulinooporności w wieku dorosłym. Niemowlęta urodzone z matek, które w czasie ciąży otrzymywały znaczne dawki kortykosteroidów powinny być uważnie obserwowane w kierunku oznak hipoadrenalizmu. Prowadzone na zwierzętach badania nad kortykosteroidami wykazały toksyczność reprodukcyjną i działanie teratogenne (w tym rozszczep podniebienia; patrz punkt 5.3).

Jako że nie można wykluczyć istotnego ogólnoustrojowego narażenia na działanie kortykosteroidów po podaniu do oka, leczenie produktem leczniczym Ducessa nie jest zalecane w okresie ciąży, a zwłaszcza w jej pierwszych trzech miesiącach i powinno odbywać się wyłącznie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Karmienie piersią

Kortykosteroidy ogólnoustrojowe i lewofloksacyna są wydzielane do mleka ludzkiego. Brak danych, wskazujących czy do mleka ludzkiego przechodzą istotne ilości deksametazonu, które mogą wywołać skutki kliniczne u niemowlęcia. Nie można wykluczyć ryzyka dla ssącego dziecka. Należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią albo przerwaniu lub odstąpieniu od terapii produktem leczniczym Ducessa, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z terapii dla kobiety.

Płodność

Kortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo mogą zaburzać płodność mężczyzn i kobiet, oddziałując na wydzielanie hormonów podwzgórza i przysadki mózgowej oraz na gametogenezę w jądrach i jajnikach. Nie wiadomo, czy deksametazon zaburza płodność człowieka po zastosowaniu do oka. Lewofloksacyna nie powodowała żadnego zaburzenia płodności u szczurów przy narażeniu znacznie przekraczającym maksymalne narażenie ludzi po podaniu do oka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podobnie jak w przypadku innych kropli do oczu, przejściowe niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn. W przypadku niewyraźnego widzenia przed jazdą lub obsługą maszyn pacjent musi poczekać aż widzenie stanie się wyraźne.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych 438 chorych było leczonych produktem leczniczym Ducessa. Nie wystąpiły żadne ciężkie działania niepożądane. Najczęściej zgłaszanymi niegroźnymi działaniami niepożądanymi są: podrażnienie oczu, nadciśnienie oczne i ból głowy.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W trakcie badań klinicznych z udziałem pacjentów po operacji zaćmy zgłaszano następujące działania niepożądane produktu leczniczego Ducessa (działania niepożądane są przedstawiane w każdej z grup częstości w kolejności malejącej częstości).

Częstość występowania wymienionych poniżej możliwych działań niepożądanych jest określana za pomocą następującej konwencji:

bardzo często	$\geq 1/10$
często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
niezbyt często	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$
rzadko	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
bardzo rzadko	$\leq 1/10\ 000$
częstość nieznana	Częstości nie można oszacować na podstawie dostępnych danych

Ducressa (skojarzenie lewofloksacyny/deksametazonu)

Klasa układu i narządu	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy, zaburzenie smaku
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Podrażnienie oczu, nietypowe odczucie w oku, nadciśnienie oczne
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Świąd
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększone ciśnienie śródgałkowe (*)
(*) > 6 mmHg oznacza znaczny wzrost ciśnienia śródgałkowego		

Poniżej wymieniono działania niepożądane, które wystąpiły z którąkolwiek z ocznych substancji czynnych (lewofloksacyną lub deksametazonem) i mogą wystąpić również w przypadku produktu leczniczego Ducressa:

Lewofloksacyna

Klasa układu i narządu	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko:	pozaoczne reakcje alergiczne, w tym wysypka skórna.
	Bardzo rzadko:	Anafilaksja
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często:	ból głowy
Zaburzenia oka	Często:	pieczenie oczu, pogorszenie wzroku i pasemka śluzu.
	Niezbyt często:	bliznowacenie powiek, obrzęk spojówek, reakcja brodawkowa spojówek, obrzęk powiek, dyskomfort oczu, swędzenie oczu, ból oczu, przekrwienie spojówek, grudkowe zapalenie spojówek, suchość oczu, rumień powiek i światłowstręt.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często:	nieżyt nosa.
	Bardzo rzadko:	obrzęk krtani.

Deksametazon

Klasa układu i narządu	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia oka	Bardzo często	Wzrost ciśnienia śródgałkowego*
	Często	Dyskomfort*, podrażnienie*, pieczenie*, kłucie*, świąd* i niewyraźne widzenie*
	Niezbyt często	Reakcje alergiczne i nadwrażliwości, opóźnione gojenie się ran, zaćma podtorebkowa tylna*, zakażenie oportunistyczne, jaskra*
	Bardzo rzadko	Zapalenie spojówek, rozszerzenie źrenicy, opadanie powiek, kortykosteroidowe zapalenie błony naczyniowej oka, zwapnienia rogówki, keratopatia krystaliczna, zmiany grubości rogówki*, obrzęk rogówki, owrzodzenie rogówki i perforacja rogówki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo rzadko	Obrzęk twarzy
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Zespół Cushinga, zanik nadnerczy
* patrz punkt Opis wybranych działań niepożądanych		

Opis wybranych działań niepożądanych

Wzrost ciśnienia śródgałkowego

Może wystąpić wzrost ciśnienia śródgałkowego (IOP) i jaskra. Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów może prowadzić do nadciśnienia ocznego lub jaskry (szczególnie u pacjentów z wcześniejszym wysokim IOP wywołanym przez steroidy lub z wcześniejszym wysokim IOP lub jaskrą). Dzieci i osoby starsze mogą być szczególnie podatne na wywołany przez steroidy wzrost IOP (patrz punkt 4.4). Cukrzycy są również bardziej podatni na rozwój zaćmy podtorebkowej po długotrwałym miejscowym podawaniu steroidów.

Pozabiegowe działania niepożądane

W badaniach klinicznych zgłaszano zaburzenia oczu (np. obrzęk rogówki, podrażnienie oka, nietypowe odczucia w oku, nasilenie łzawienia, astenopię, zaburzenia rogówki, suche oko, ból oka, dyskomfort oczny, zapalenie błony naczyniowej oka, niewyraźne widzenie, jaskrawe widzenie, zapalenie spojówek) oraz nudności. Reakcje te są zwykle łagodne i przemijające, i ocenia się je jako związane z samą operacją zaćmy.

Możliwe działania niepożądane związane z rogówką

W chorobach powodujących ścieńczenie rogówki miejscowe stosowanie steroidów może w niektórych przypadkach prowadzić do perforacji rogówki (patrz punkt 4.4).

Przypadki zwapnienia rogówki były zgłaszane bardzo rzadko w powiązaniu ze stosowaniem kropli do oczu zawierających fosforan u niektórych pacjentów ze znacznie uszkodzoną rogówką.

Dodatkowe działania niepożądane, które obserwowano przy długotrwałym stosowaniu substancji czynnej lewofloksacyny i mogą wystąpić również przy stosowaniu produktu leczniczego Duressa

U pacjentów otrzymujących fluorochinolony ogólnoustrojowe stwierdzono zerwania ścięgien barku, ręki, ścięgna Achillesa lub innych ścięgien, wymagające naprawy chirurgicznej lub skutkujące długotrwałą niepełnosprawnością. Badania nad układowymi chinolonami i doświadczenia zebrane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wskazują, że ryzyko tych zerwań może być

zwiększone u pacjentów otrzymujących kortykosteroidy, zwłaszcza u pacjentów geriatrycznych i w ścięgnach poddawanych dużym obciążeniom, takim jak ścięgno Achillesa (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa,

tel.: +48 22 49 21 301,

faks: +48 22 49 21 309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu

4.9 Przedawkowanie

Całkowita ilość lewofloksacyny i 21-fosforanu deksametazonu w fiolce produktu leczniczego Ducessa jest zbyt mała, aby wywołać działanie toksyczne po przypadkowym przyjęciu.

W przypadku przedawkowania miejscowego leczenia należy przerwać. W przypadku długotrwałego podrażnienia oko (oczy) należy przepłukać wyjałowioną wodą.

Nie jest znana symptomatologia wynikająca z przypadkowego spożycia. Lekarz może rozważyć płukanie żołądka lub wywołanie wymiotów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwzapalne i przeciwzakaźne w skojarzeniu, kortykosteroidy i środki przeciwzakaźne w skojarzeniu.

Kod ATC: S01C A01

Produkt leczniczy Ducessa jest skojarzeniem w stałej dawce dwóch substancji czynnych: lewofloksacyny i deksametazonu.

Lewofloksacyna:

Mechanizm działania:

Lewofloksacyna, czynny L-izomer ofloksacyny, jest antybakteryjnym środkiem z grupy fluorochinolonów, hamującym działanie bakteryjnej topoiizomerazy typu II — gyrazy DNA i topoiizomerazy typu IV. Lewofloksacyna celuje preferencyjnie w gyrazę DNA u bakterii Gram-ujemnych i topoiizomerazę typu IV u bakterii Gram-dodatnich. Spektrum działania przeciwko patogenom oczu obejmuje tlenowe drobnoustroje Gram-dodatnie (np. *S. aureus* MSSA, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, paciorkowce z grupy viridans), tlenowe bakterie Gram-ujemne (np. izolaty rodzin *E. coli*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*) oraz inne organizmy (np. *Chlamydia trachomatis*).

Mechanizmy oporności

Oporność bakterii na lewofloksacynę może się rozwijać przede wszystkim w wyniku dwóch głównych mechanizmów, a mianowicie spadku wewnątrzbakteryjnego stężenia leku lub zmian w enzymach, w które wycelowany jest lek. Zmiana miejsca docelowego wynika z mutacji w genach chromosomalnych kodujących gyrazę DNA (*gyrA* i *gyrB*) oraz topoiizomerazę typu IV (*parC* i *parE*; *grlA* i *grlB* u gronkowca złocistego). Oporność z powodu niskiego wewnątrzbakteryjnego stężenia leku wynika albo ze zmienionych poryn błon zewnętrznych (*OmpF*), co prowadzi do zmniejszonego wnikania fluorochinolonów u bakterii Gram-ujemnych, albo z pomp jednokierunkowych. Oporność

powodowana przez pompy jednokierunkowe została opisana u pneumokoków (PmrA), gronkowców (NorA), bakterii beztlenowych i bakterii Gram-ujemnych. Wreszcie, u pałeczki zapalenia płuc i E.coli stwierdzono oporność na chinolony (określaną na podstawie występowania genu qnr) wywołowaną przez plazmidy.

Oporność krzyżowa

Może wystąpić oporność krzyżowa na fluorochinolony. Pojedyncze mutacje mogą nie powodować oporności klinicznej, ale wielokrotne mutacje zazwyczaj skutkują kliniczną opornością na wszystkie leki należące do klasy fluorochinolonów. Zmienione poryny w błonie zewnętrznej i układy jednokierunkowe mogą mieć szeroką swoistość substratową, wycelowaną w kilka klas środków antybakteryjnych i prowadzącą do wielooporności.

Kryteria interpretacyjne badania lekowrażliwości

Nie istnieją żadne kryteria interpretacyjne

Deksametazon:

Mechanizm działania:

Kortykosteroidy, takie jak deksametazon, hamują ekspresję cząsteczek adhezyjnych w komórkach śródbłonna naczyniowego, cyklooksigenazy typu I lub II oraz cytokin. Efektem tego działania jest zmniejszenie ekspresji mediatorów prozapalnych i zahamowanie adhezji krążących leukocytów do śródbłonna naczyniowego, a tym samym zapobieganie ich migracji do tkanki oka w stanie zapalnym. Deksametazon wykazuje działanie przeciwzapalne ze zmniejszoną aktywnością mineralokortykoidów w porównaniu z niektórymi innymi steroidami i jest jednym z najsilniejszych środków przeciwzapalnych.

Skuteczność kliniczna:

Skuteczność produktu leczniczego Ducessa została zbadana w badaniu kontrolowanym wykonanym w celu oceny równoważności produktu leczniczego Ducessa w stosunku do standardowego leczenia dostępnym w handlu preparatem tobramycyny (0,3%) i deksametazonu (0,1%) w kroplach do oczu w profilaktyce i leczeniu stanów zapalnych oraz zapobieganiu zakażeniom związanym z operacjami zaćmy u osób dorosłych. Badacz prowadzący ocenę parametrów badania został zaślepiony w celu przypisania leczenia. Pacjentom, którzy przeszli operację zaćmy bez powikłań, przepisano krople do oczu Ducessa, 1 kropla 4 razy dziennie przez 7 dni, a następnie deksametazon 0,1% krople do oczu, 1 kropla 4 razy dziennie przez kolejnych 7 dni albo referencyjne krople do oczu tobramycyna + deksametazon, 1 kropla 4 razy dziennie przez 14 dni.

Dane skuteczności dostępne były od 395 pacjentów, którym podano produkt leczniczy Ducessa, a 393 pacjentom podano po operacji zaćmy produkt referencyjny. Po 14 dniach leczenia odsetek chorych bez żadnych oznak zapalenia (pierwszorzędowy punkt końcowy badania) w grupie przyjmującej produkt leczniczy Ducessa, a następnie deksametazon, w porównaniu z grupą przyjmującą tobramycynę + deksametazon wynosił odpowiednio 95,19% oraz 94,91%. Różnica pomiędzy tymi dwoma odsetkami wynosiła 0,0028 (przedział ufności 95%): [-0,0275; 0,0331]), co wykazało równoważność leczenia badanym lekiem z referencyjnym schematem leczenia. W trakcie badań nie zgłoszono żadnego wystąpienia zapalenia wnętrza gałki ocznej u żadnej z grup. Oznaki zapalenia komory przedniej były nieobecne w grupie przyjmującej produkt leczniczy Ducessa u 73,16% pacjentów w 4. dobie i u 85,57% pacjentów w 8. dobie po operacji. W grupie przyjmującej tobramycynę + deksametazon oznaki zapalenia komory przedniej były nieobecne u 76,84% pacjentów w 4. dobie i u 86,77% pacjentów w 8. dobie. Przekrwienie spojówek było nieobecne już w 4. dobie w 85,75% przypadków w grupie przyjmującej produkt leczniczy Ducessa i w 82,19% przypadków w grupie przyjmującej tobramycynę + deksametazon. Profil bezpieczeństwa był podobny w obu grupach.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ducessa w celu profilaktyki i leczenia stanów zapalnych oraz zapobiegania zakażeniom związanym z operacjami zaćmy we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wkroplenie produktu leczniczego Ducessa do oczu skutkuje wchłonięciem obu substancji czynnych do tkanek oka i, w znacznie mniejszym stopniu, do krążenia ogólnoustrojowego.

Po wkropleniu do oczu królika stężenie lewofloksacyny w osoczu wzrasta wraz z dawką zarówno po podaniu jednorazowym, jak i powtarzanym. W osoczu mierzone są niskie stężenia soli sodowej fosforanu deksametazonu. W rzeczywistości, sól sodowa fosforan deksametazonu jest szybko metabolizowana *in vivo* do deksametazonu, który jest metabolitem czynnym. Narażenie na deksametazon wzrasta wraz z dawką, a po powtórzeniu dawek widoczne jest niewielkie zwiększenie stężenia zarówno lewofloksacyny, jak i deksametazonu. Stężenie zarówno lewofloksacyny, jak i deksametazonu w tkankach oka (cieczy wodnistej, rogówce i spojówce) jest wyższe od maksymalnych stężeń w osoczu krwi po podaniu dawek jednorazowych i powtarzanych. Zwłaszcza po 28-dniowym leczeniu stężenie lewofloksacyny i deksametazonu w tkankach oka jest odpowiednio 50 do 100-krotnie i 3 do 4-krotnie wyższy niż C_{max} w osoczu.

Stu dwudziestu pięciu pacjentów poddanych operacji zaćmy przydzielono losowo do 3 grup: lewofloksacyny, deksametazonu i produktu leczniczego Ducessa. Jedna kropla każdego leku została podana na 60 i 90 minut przed paracentezą rąbka rogówki. Średnia z obserwowanych wartości stężenia lewofloksacyny wynosiła 711,899 ng/ml (przedział ufności 95%): 595,538; 828,260) w grupie przyjmującej produkt leczniczy Ducessa w porównaniu do 777,307 ng/ml (przedział ufności 95%: 617,220; 937,394) w razie podawania samej lewofloksacyny. Stężenia lewofloksacyny w cieczy wodnistej są znacznie wyższe od najmniejszych stężeń hamujących wzrost patogenów oka w spektrum działania lewofloksacyny.

Po podaniu produktu leczniczego Ducessa deksametazon osiągnął w cieczy wodnistej stężenie 11,774 ng/ml (przedział ufności 95%: 9,812; 13,736) w porównaniu do 16,483 ng/ml (przedział ufności 95%: 13,736; 18,838) w razie podawania samego deksametazonu.

Zarówno lewofloksacyna, jak i deksametazon są wydalane z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności dla oczu powtarzanych dawek skojarzenia stałych dawek lewofloksacyny/deksametazonu przez okres do 28 dni u królików wykazały toksyczność ogólnoustrojową możliwą do przypisania nadmiernym skutkom farmakologicznym deksametazonu (ogniskowa martwica cewek nerkowych i zapalenie kłębuszków nerkowych z martwicą i (lub) odkładaniem złogów hialiny w nerkach, przerost wątroby z wewnątrzkomórkowymi wtrętami hialiny i martwicą pojedynczych komórek, zanikiem kory nadnerczy i obniżeniem liczby limfocytów na skutek zaniku śledziony, grasicy i węzłów chłonnych).

Takie efekty zaobserwowano jedynie przy narażeniu około 3-krotnie większym niż przy maksymalnej dawce zalecanej dla oczu ludzkich, co wskazuje na małe znaczenie dla stosowania klinicznego.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że inhibitory gyrazy powodują zaburzenia wzrostu obciążonych stawów. Podobnie jak inne fluorochinolony, lewofloksacyna wykazywała działanie na tkankę chrzęstną (pęcherze i jamy) u szczurów i psów po wysokich dawkach doustnych.

Genotoksyczność i karcynogenność

Deksametazon i lewofloksacyna nie wykazały żadnego klinicznie istotnego potencjału genotoksycznego ani rakotwórczego.

Toksyczność reprodukcyjna:

Lewofloksacyna nie miała wpływu na płodność i zaburzała rozwój zarodka i płodu u zwierząt dopiero przy narażeniu znacznie przekraczającym osiągalne przy zalecanej okulistycznej dawce terapeutycznej u ludzi. Miejscowe i ogólnoustrojowe podawanie deksametazonu zaburza płodność mężczyzn i kobiet oraz wywołuje skutki teratogenne, w tym powstawanie rozszczepu podniebienia, wewnątrzmaciczne spowolnienie wzrostu i obumarcie płodu. Zaobserwowano również toksyczność okołoporodową i poporodową deksametazonu.

Potencjał fototoksyczny:

Badania na myszach po podaniu zarówno doustnym, jak i dożylnym wykazały, że lewofloksacyna ma działanie fototoksyczne tylko przy bardzo dużych dawkach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu fosforan jednozasadowy, jednowodny
Disodu fosforan dwunastowodny
Sodu cytrynian
Benzalkoniowy chlorek
Sodu wodorotlenek / kwas solny (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.
Po pierwszym otwarciu: 28 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o małej gęstości (LDPE) o objętości 5 ml, z końcówką zakraplacza z LDPE i nakrętką z polietylenu o dużej gęstości (HDPE).
Wielkości opakowań: 1 butelka po 5 ml

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nr pozwolenia: 26210

9. WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21/01/2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

06/2022