

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Ducessa 1 mg/ml + 5 mg/ml očné roztokové kvapky

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml očných roztokových kvapiek obsahuje dexametazón-fosfát, disodnú soľ, čo zodpovedá 1 mg dexametazónu (dexamethasonum) a levofloxacín, hemihydrát zodpovedajúcemu 5 mg levofloxacínu (levofloxacinum).

Jedna kvapka (približne 30 mikrolitrov) obsahuje približne 0,03 mg dexametazónu a 0,150 mg levofloxacínu.

#### Pomocné látky so známym účinkom:

Jeden ml očných roztokových kvapiek obsahuje 0,05 mg benzalkónium-chloridu a jedna kvapka obsahuje približne 0,0015 mg benzalkónium-chloridu.

Jeden ml očných roztokových kvapiek obsahuje 4,01 mg fosforečnanov a jedna kvapka obsahuje 0,12 mg fosforečnanov.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Očné roztokové kvapky (očné kvapky).

Číry, zelenožltý roztok, prakticky bez častíc s pH 7,0 – 7,4 a osmolalitou 270 – 330 mOsm/kg. Po odkvapnutí sú kvapky číre a bezfarebné.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liek Ducessa očné roztokové kvapky je indikovaný dospelým na prevenciu a liečbu zápalu a prevenciu infekcie spojenej s operáciou katarakty.

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne usmernenia týkajúce sa správneho používania antibakteriálnych látok.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Jedna kvapka podaná do spojkového vaku po operácii každých 6 hodín. Dĺžka liečby je 7 dní. Je potrebné dbať na to, aby sa liečba predčasne neprerušila.

V prípade vynechanej dávky má liečba pokračovať ďalšou dávkou podľa plánu.

Po skončení jedného týždňa liečby očnými roztokovými kvapkami Ducessa sa odporúča opakované vyšetrenie pacienta za účelom zhodnotenia potreby pokračovania v podávaní kortikosteroidových očných kvapiek ako monoterapie. Dĺžka tejto liečby môže závisieť od rizikových faktorov pacienta a výsledku operácie a musí ju stanoviť lekár podľa mikroskopických nálezov štrbinovej lampy a závažnosti klinického obrazu. Ďalšia liečba kortikosteroidovými očnými kvapkami by normálne nemala prekročiť 2 týždne. Je však potrebné dbať na to, aby sa liečba predčasne neprerušila.

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Duressy u detí a dospelých vo veku do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Duressa sa neodporúča používať u detí a dospelých vo veku do 18 rokov.

### *Starší pacienti*

U starších pacientov nie sú potrebné žiadne úpravy dávkovania.

### *Použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek/pečene*

Duressa sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie obličiek/pečene, a preto sa má Duressa u týchto pacientov používať opatrne.

### Spôsob podávania

Podanie do oka.

Má sa podať jedna kvapka do laterálneho kantsu (očného kútika) a súčasne sa má aplikovať tlak na mediálny kants, aby sa predišlo vytekaniu kvapky.

Pacientov je potrebné poučiť, aby si pred použitím umyli ruky a nedotýkali sa špičkou kvapkadla fľaštičky oka alebo okolia oka, pretože by to mohlo spôsobiť poranenie oka.

Pacientov je tiež potrebné poučiť, že očné roztoky sa pri nesprávnej manipulácii môžu kontaminovať bežnými baktériami, o ktorých je známe, že môžu spôsobovať infekcie oka. Pri používaní kontaminovaných roztokov môže dôjsť k vážnemu poškodeniu oka a následnej strate zraku.

Nazolakrimálna oklúzia spôsobená stlačením slzných kanálikov môže znížiť systémové vstrebávanie.

V prípade súbežnej liečby s inými očnými roztokovými kvapkami sa má medzi nimi dodržať odstup 15 minút.

## **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo levofloxacin alebo iné chinolóny, dexametazón alebo iné steroidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- Keratitída v dôsledku infekcie Herpes simplex, ovčie kiahne a iné vírusové ochorenia rohovky a spojovky;
- Mykobakteriálne infekcie oka spôsobené okrem iného acidorezistentnými baktériami, ako napríklad Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium leprae či Mycobacterium avium;
- Hubové ochorenia očných štruktúr;
- Neliečené hnisavé infekcie oka.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### *Účinky na oko:*

Duressa je len na podanie do oka. Duressa sa nesmie vpichovať subkonjunktívne. Roztok sa nesmie podávať priamo do prednej očnej komory.

Dlhodobé používanie môže vyvolať antibiotickú rezistenciu s následným bujnením necitlivých organizmov vrátane húb. Ak sa vyvinie infekcia, liečba sa má prerušiť a má sa použiť alternatívna liečba. Vždy, keď sa vyžaduje klinické posúdenie, pacient má byť vyšetrený použitím zväčšenia, napríklad biomikroskopiou na štrbinovej lampe, a v prípade potreby fluorescenčným farbením.

Dlhodobé používanie lokálnych očných kortikosteroidov môže viesť k očnej hypertenzii/glaukómu, je to však nepravdepodobné, ak sa Duressa používa počas odporúčanej doby liečby (7 dní). V každom prípade sa odporúča častá kontrola vnútroočného tlaku. Riziko kortikosteroidmi vyvolaného zvýšenia vnútroočného tlaku je zvýšené u pacientov s predispozíciami (napr. diabetes).

Pri používaní systémových a lokálnych kortikosteroidov môže byť hlásená porucha videnia. Ak sa u pacienta prejavia príznaky ako je rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, treba zvážiť odporúčanie oftalmológa na vyšetrenie možných príčin, ktoré môžu súvisieť s komplikáciami pri operácii katarakty, vývojom glaukómu alebo zriedkavými ochoreniami, ako napríklad centrálnou seróznou chorioretinopatiou (CSCH), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

Lokálne očné kortikosteroidy môžu spomaliť hojenie rany na rohovke. U lokálnych očných NSA (nesteroidné antiflogistiká) je tiež známe spomalenie alebo oneskorenie hojenia. Súbežné používanie lokálnych očných NSA a steroidov môže zvýšiť riziko problémov s hojením. U ochorení spôsobujúcich stenčenie rohovky alebo skléry je známe, že pri používaní lokálnych kortikosteroidov dochádza k perforáciám.

#### *Systémové účinky*

Fluorochinolóny sú spojené s reakciami precitlivenosti dokonca aj po jednej dávke. Ak sa vyskytne alergická reakcia na levofloxacín, ukončíte liečbu.

Pri systémovej liečbe fluorochinolónmi vrátane levofloxacínu môže dôjsť k zápalu a ruptúre šliach, najmä u starších pacientov a pacientov súbežne liečených kortikosteroidmi. Preto je potrebné dávať pozor a pri prvom prejave zápalu šľachy sa má liečba Duressou ukončiť (pozri časť 4.8).

Cushingov syndróm a/alebo supresia nadobličiek spojená so systémovou absorpciou očného dexametazónu môžu vzniknúť po intenzívnej alebo dlhodobej kontinuálnej liečbe u predisponovaných pacientov, vrátane detí a pacientov liečených inhibítormi CYP3A4 (vrátane ritonaviru a kobicistatu). V takých prípadoch sa má liečba postupne ukončiť.

#### *Účinky na imunitný systém*

Dlhodobé používanie (zvyčajne pozorované počas 2 týždňov liečby) môže tiež viesť k sekundárnym infekciám oka (bakteriálnym, vírusovým alebo plesňovým) ako dôsledok potlačenia odpovede hostiteľa alebo oneskoreniu hojenia. Okrem toho môžu lokálne očné kortikosteroidy podporovať, zhoršovať alebo maskovať prejavy a príznaky infekcií oka spôsobené oportúnnymi mikroorganizmami. Výskyt týchto stavov je obmedzený v prípade krátkodobej kortikosteroidovej liečby, ako napríklad tá, ktorá sa odporúča u Duressy.

#### *Pomocné látky*

##### *Benzalkónium-chlorid:*

Bolo hlásené, že benzalkónium-chlorid spôsobuje podráždenie očí, príznaky suchých očí a môže ovplyvniť slzný film a povrch rohovky. Liek sa musí používať s opatrnosťou u pacientov so suchými očami a u pacientov, ktorí môžu mať poškodenú rohovku. V prípade dlhodobého použitia musia byť pacienti monitorovaní.

Po operácii katarakty pacienti nemajú nosiť kontaktné šošovky počas celej doby liečby Duressou.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Keďže maximálne koncentrácie levofloxacínu a dexametazónu v plazme po očnom podaní boli minimálne 1 000-krát nižšie ako tie, ktoré boli hlásené pri štandardných perorálnych dávkach, je nepravdepodobné, že by interakcie s inými liekmi na systémové použitie boli klinicky relevantné.

Súbežné podávanie probenecidu, cimetidínu alebo cyklosporínu s levofloxacinom zmenilo niektoré farmakokinetické parametre levofloxacínu, ale nie v klinicky významnom rozsahu.

Súbežné použitie lokálnych steroidov a lokálnych NSA môže zvýšiť riziko problémov s hojením rohovky.

Inhibítory CYP3A4 (vrátane ritonaviru a kobicistatu) môžu znížiť klírens dexametazónu, čo má za následok silnejšie účinky. Tejto kombinácii sa treba vyhýbať, pokiaľ prínos neprevažuje nad zvýšeným rizikom systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov. V takom prípade majú byť pacienti kvôli systémovým účinkom kortikosteroidov sledovaní.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití dexametazónu a levofloxacínu u gravidných žien. Kortikosteroidy prechádzajú cez placentu. Dlhodobé alebo opakované používanie kortikosteroidov počas gravidity súviselo so zvýšeným rizikom spomalenia vnútro maternicového rastu, nižšou pôrodnou hmotnosťou a rizikom vysokého krvného tlaku, cievnych porúch a inzulínovej rezistencie v dospelosti. Deti narodené matkám, ktoré dostali významné dávky kortikosteroidov počas gravidity majú byť dôkladne monitorované kvôli prejavom hypoadrenalizmu. Štúdie s kortikosteroidmi na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu a teratogénne účinky (vrátane rázštepú podnebia, pozri časť 5.3).

Keďže sa relevantná expozícia systémovým kortikosteroidom po očnom podaní nedá vylúčiť, liečba Ducessou sa neodporúča počas gravidity, najmä počas prvých troch mesiacov, a to len po starostlivom zvážení prínosov a rizík.

##### Dojčenie

Systémové kortikosteroidy a levofloxacín sa vylučujú do ľudského mlieka. Nie sú k dispozícii žiadne údaje, ktoré by naznačovali, že do ľudského mlieka prechádzajú významné množstvá dexametazónu, ktoré sú schopné vyvolať klinické účinky u dieťaťa. Riziko u dojčiat sa nedá vylúčiť. O tom, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušit' liečbu Ducessou má rozhodnúť lekár po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

##### Fertilita

Systémovo podávané kortikosteroidy môžu zhoršiť mužskú a ženskú fertilitu vplyvom vylučovania hormónov hypotalamu a hypofýzy, ako aj gametogenézy v semenníkoch a vaječníkoch. Nie je známe, či dexametazón po očnom podaní zhoršuje fertilitu u ľudí.

Levofloxacín nespôsobil žiadne zhoršenie fertility u potkanov pri expozíciách podstatne vyšších ako maximálna ľudská expozícia po očnom podaní.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Ako u všetkých očných kvapiek, dočasne rozmazané videnie alebo iné poruchy zraku môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa vyskytne rozmazané videnie, pacient musí pred vedením vozidla alebo obsluhou strojov počkať, kým sa mu zrak nevyjasní.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### *Súhrn bezpečnostného profilu*

V klinických štúdiách bolo s Ducessou liečených 438 pacientov. Nevyskytli sa žiadne závažné nežiaduce reakcie. Najčastejšie hlásenými nezávažnými nežiaducimi reakciami sú podráždenie oka, očná hypertenzia a bolesť hlavy.

##### *Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií*

Počas klinických štúdií u pacientov po operácii katarakty liečených Ducessou boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie (v rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej frekvencie).

Frekvencia možných nežiaducich reakcií uvedených nižšie je definovaná podľa nasledujúcej konvencie:

veľmi časté	$\geq 1/10$
časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
menej časté	$\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$
zriedkavé	$\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$
veľmi zriedkavé	$\leq 1/10\ 000$
neznáme	(z dostupných údajov)

#### Ducressa (levofloxacín/dexametazón v kombinácii)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy nervového systému	Menej časté	Bolesť hlavy, dysgeúzia.
Poruchy oka	Menej časté	Podráždenie oka, abnormálny pocit v oku, očná hypertenzia.
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Žihľavka.
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Menej časté	Zvýšený vnútroočný tlak. (*)
(*) > 6 mmHg, čo znamená významné zvýšenie vnútroočného tlaku		

Nežiaduce reakcie, ktoré boli pozorované u očných liečiv (levofloxacín alebo dexametazón) a potenciálne sa môžu vyskytnúť aj pri Ducresse, sú uvedené nižšie:

#### Levofloxacín

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	Alergické reakcie mimo oka vrátane kožnej vyrážky.
	Veľmi zriedkavé	Anafylaxia.
Poruchy nervového systému	Menej časté	Bolesť hlavy.
Poruchy oka	Časté	Pálenie očí, zhoršený zrak a mukózne vlákna.
	Menej časté	Zlepené viečka, chemóza, papilárna reakcia spojoviek, opuch viečok, nepohodlie v oku, svrbenie oka, bolesť oka, hyperémia spojoviek, spojovkové folikuly, suché oči, erytém na viečku a fotofóbia.
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	Nádcha.
	Veľmi zriedkavé	Opuch hrtanu.

#### Dexametazón

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy oka	Veľmi časté	Zvýšený vnútroočný tlak.*
	Časté	Nepohodlie*, podráždenie*, pálenie*, pichanie*, svrbenie* a rozmazané videnie.*
	Menej časté	Alergické reakcie a reakcie z precitlivosti, oneskorenie

		hojenie rany, posteriórna kapsulárna katarakta*, oportúnne infekcie, glaukóm.*
	Veľmi zriedkavé	Konjunktivitída, mydriáza, ptóza, kortikosteroidmi vyvolaná uveitída, kalcifikácie rohovky, kryštálová keratopatia, zmeny v hrúbke rohovky*, opuch rohovky, vrede na rohovke a perforácia rohovky.
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi zriedkavé	Opuch tváre.
Poruchy endokrinného systému	Neznáme	Cushingov syndróm, adrenálna supresia.
* pozri časť Opis vybraných nežiaducich reakcií		

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Zvýšenie vnútroočného tlaku*

Môže dôjsť k zvýšeniu vnútroočného tlaku (VOT) a glaukómu. Dlhodobá liečba kortikosteroidmi môže viesť k očnej hypertenzii/glaukómu (najmä u pacientov s predchádzajúcim vysokým VOT vyvolaným steroidmi alebo u tých, ktorí už majú vysoký VOT, či glaukóm). Deti a starší pacienti môžu byť obzvlášť citliví na zvýšenie VOT vyvolané steroidmi (pozri časť 4.4). Diabetici sú tiež náchylnejší k rozvoju subkapsulárnej katarakty po dlhodobom podávaní lokálnych steroidov.

##### *Nežiaduce reakcie po zákroku*

V klinických štúdiách boli hlásené poruchy oka (napr. opuch rohovky, podráždenie oka, abnormálny pocit v oku, zvýšené slzenie, astenopia, poruchy rohovky, suché oko, nepohodlie v oku, uveitída, rozmazané videnie, iskrenie pred očami (visual brightness), konjunktivitída) a nevoľnosť. Tieto reakcie sú obvykle mierne a prechodné a predpokladá sa, že súvisia so samotnou operáciou katarakty.

##### *Možné nežiaduce reakcie spojené s rohovkou*

U ochorení spôsobujúcich stenčenie rohovky môže lokálne používanie steroidov viesť v niektorých prípadoch k perforácii rohovky (pozri časť 4.4). Prípady kalcifikácie rohovky boli v súvislosti s používaním očných kvapiek obsahujúcich fosforečnany hlásené veľmi zriedkavo u niektorých pacientov s významne poškodenými rohovkami.

##### *Ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré boli pozorované pri dlhodobom používaní liečiva levofloxacinu a môžu sa potenciálne vyskytnúť v súvislosti s Duressou*

U pacientov dostávajúcich systémové fluorochinolóny boli hlásené ruptúry šliach ramien, ruky alebo Achillovej šľachy či iných šliach, ktoré vyžadovali chirurgický zákrok alebo viedli k dlhodobej neschopnosti. Štúdie a skúsenosti po uvedení systémových chinolónov na trh ukazujú, že riziko týchto ruptúr môže byť zvýšené u pacientov dostávajúcich kortikosteroidy, najmä geriatrických pacientov a u nadmerne zaťažovaných šliach, vrátane Achillovej šľachy (pozri časť 4.4).

##### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

#### **4.9 Predávkovanie**

Celkové množstvo levofloxacinu a dexametazón-21-fosfátu vo fľaštičke Duressy je veľmi malé na to, aby vyvolalo po náhodnom požití toxické účinky.

V prípade lokálneho predávkovania sa má liečba ukončiť. V prípade dlhotrvajúceho podráždenia sa majú oči vypláchnuť sterilnou vodou.

Symptomatológia týkajúca sa náhodného požitia nie je známa. Lekár môže zvážiť výplach žalúdka alebo vracanie.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiflogistiká a antiinfektíva v kombinácii, kortikosteroidy a antiinfektíva v kombinácii, ATC kód: S01CA01

Ducressa je fixná kombinácia dávok dvoch liečiv: levofloxacinu a dexametazónu.

#### **Levofloxacín:**

##### Mechanizmus účinku:

Levofloxacín, aktívny L-izomér ofloxacinu, je fluorochinolónové antibiotikum, ktoré inhibuje bakteriálne topoizomerázy typu II – DNA gyrázu a topoizomerázu IV. Levofloxacín sa u gramnegatívnych baktérií prednostne zameriava na DNA gyrázu a u grampozitívnych baktérií na topoizomerázu IV. Spektrum účinku proti očným patogénom zahŕňa aeróbne grampozitívne mikroorganizmy (napr. *S. aureus* MSSA, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, viridujúce streptokoky), aeróbne gramnegatívne baktérie (napr. *E. coli*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, komunitné izoláty *P. aeruginosa*) a ďalšie organizmy (napr. *Chlamydia trachomatis*).

##### Mechanizmus rezistencie

Bakteriálna rezistencia voči levofloxacinu sa môže vyvinúť primárne vďaka dvom hlavným mechanizmom, konkrétne zníženej intrabakteriálnej koncentrácii liečiva alebo zmenám enzýmov, na ktoré je liek cieleň. Zmeny cieľových miest sú výsledkom mutácií chromozomálnych génov kódujúcich DNA gyrázu (*gyrA* a *gyrB*) a topoizomerázu IV (*parC* a *parE*, *grlA* a *grlB* u baktérie *Staphylococcus aureus*). Rezistencia v dôsledku zníženej intrabakteriálnej koncentracii liečiva nasleduje po zmene porínov vonkajšej membrány (*OmpF*) vedúcej k zníženému vstupu fluorochinolónov do gramnegatívnych baktérií alebo vďaka efluxným pumpám. Rezistencia sprostredkovaná efluxom bola opísaná u pneumokokov (*PmrA*), stafylokokov (*NorA*), anaeróbov a gramnegatívnych baktérií. Nakoniec, u druhov *Klebsiella pneumoniae* a *E. coli* bola hlásená plazmidom sprostredkovaná rezistencia voči chinolónom.

##### Skrížená rezistencia

Medzi fluorochinolónmi môže dochádzať ku skríženej rezistencii. Samostatné mutácie nemusia viesť ku klinickej rezistencii, ale viaceré mutácie všeobecne vedú ku klinickej rezistencii voči všetkým liečivám v skupine fluorochinolónov. Zmenené poríny vonkajšej membrány a efluxné systémy majú širokú substrátovú špecificitu, cieľia na viaceré triedy antibakteriálnych látok a vedú k multirezistencii.

##### Kritériá interpretácie testovania citlivosti

K dispozícii nie sú žiadne kritériá interpretácie.

#### **Dexametazón:**

##### Mechanizmus účinku:

Kortikosteroidy ako dexametazón potláčajú adhézne molekuly cievnych endotelových buniek, cyklooxygenázu I alebo II a expresiu cytokínov. Tento účinok kulminuje do zníženej expresie prozápalových mediátorov a potlačením adhézie cirkulujúcich leukocytov k endotelu ciev, čím bráni ich migrácii do zapáleného očného tkaniva. Dexametazón má výrazný protizápalový účinok so zníženým minerálo-kortikoidovým účinkom v porovnaní s niektorými inými steroidmi a je jedným z najúčinnjších protizápalových liekov.

### Klinická účinnosť:

Účinnosť Duressy bola skúmaná v kontrolovanej klinickej štúdií s cieľom vyhodnotiť noninferioritu Duressy oproti štandardnej liečbe komerčne dostupnou formuláciou očných kvapiek s obsahom tobramycínu (0,3 %) a dexametazónu (0,1 %) na prevenciu a liečbu zápalu a prevenciu infekcie spojenej s operáciou katarakty u dospelých. Skúšajúci lekár zodpovedný za hodnotenie parametrov štúdie nepoznal zaradenie do liečby. Pacienti, ktorí podstúpili operáciu katarakty bez komplikácií boli zaradení do skupiny s očnými kvapkami Duressa, 1 kvapka 4-krát denne počas 7 dní, potom očnými kvapkami s 0,1 % dexametazónu, 1 kvapka 4-krát denne počas ďalších 7 dní, alebo s referenčnými očnými kvapkami s tobramycínom + dexametazónom, 1 kvapka 4-krát denne po dobu 14 dní. Údaje o účinnosti boli dostupné u 395 pacientov, ktorým bola podávaná Duressa a u 393 pacientov, ktorým bol podávaný referenčný liek po operácii katarakty. Po 14 dňoch liečby bol podiel pacientov bez príznakov infekcie (primárny koncový ukazovateľ štúdie) 95,19 % v skupine s Duressou a následne s dexametazónom oproti 94,91 % v skupine tobramycínu + dexametazónu. Rozdiel medzi týmito dvoma pomermi bol 0,0028 (95 % IS: [-0,0275; 0,0331]), čo preukázalo noninferioritu testovanej liečby oproti referenčnej liečbe. Počas štúdie nebol hlásený výskyt endoftalmitídy ani v jednej skupine. Prejavy zápalu prednej komory sa nevyskytovali v skupine s Duressou u 73,16 % pacientov na 4. deň a u 85,57 % pacientov na 8. deň po operácii. V skupine tobramycín + dexametazón sa nevyskytovali prejavy zápalu prednej komory u 76,84 % pacientov na 4. deň a u 86,77 % pacientov na 8. deň. Hyperémia spojoviek sa na 4. deň už nevyskytovala u 85,75 % pacientov v liečebnej skupine s Duressou a u 82,19 % pacientov v skupine tobramycínu + dexametazónu. Bezpečnostný profil bol podobný u oboch skupín.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Duressou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie na prevenciu a liečbu zápalu a prevenciu infekcií spojených s operáciou katarakty (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

V prípade očných roztokových kvapiek Duressa sa vstrebávajú obe liečivá do očných tkanív a, v oveľa menšom rozsahu, do systémového obehu.

Po nakvapkaní do očí králikov sa koncentrácie levofloxacínu v plazme zvyšujú s dávkou po jednorazovom aj opakovanom podaní. V plazme boli namerané nízke hladiny dexametazón-fosfátu, disodnej soli. V skutočnosti je dexametazón-fosfát, disodná soľ *in vivo* rýchlo metabolizovaný na dexametazón, ktorý je aktívnym metabolitom. Expozícia dexametazónu sa zvyšuje s dávkou a po opakovaných dávkach je evidentná slabá akumulácia levofloxacínu aj dexametazónu. Hladiny levofloxacínu aj dexametazónu v očných tkanivách (komorový mok, rohovka a spojovka) bol vo výsledku vyšší ako maximálne hladiny v plazme po jednej aj opakovanej dávke. Najmä po 28-dňovej liečbe boli hladiny levofloxacínu a dexametazónu v očných tkanivách 50 až 100-násobne a 3 až 4-násobne vyššie ako  $C_{max}$  v plazme v uvedenom poradí.

Stodvadsaťpäť pacientov podstupujúcich operáciu katarakty bolo randomizovaných do 3 skupín: levofloxacín, dexametazón a Duressa. Jedna kvapka každého z liekov bola podaná 90 a 60 minút pred limbálnou paracentézou. Priemer pozorovaných hodnôt koncentrácie levofloxacínu bol ekvivalentný 711,899 ng/ml (95 % IS: 595,538; 828,260) v skupine s Duressou oproti 777,307 ng/ml (95 % IS: 617,220; 937,394) pri podaní samotného levofloxacínu. Koncentrácie levofloxacínu v komorovom moku boli vysoko nad minimálnou inhibičnou koncentráciou pre očné patogény v rámci spektra účinku levofloxacínu.

Keď sa podal liek Duressa, dexametazón dosiahol koncentráciu v komorovom moku 11,774 ng/ml (95 % IS: 9,812; 13,736) oproti 16,483 ng/ml (95 % IS: 13,736; 18,838), keď sa dexametazón podával samostatne.

Levofloxacín aj dexametazón sa vylučujú močom.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Štúdie očnej toxicity po opakovanej dávke s fixnou dávkou kombinácie levofloxacínu/dexametazónu podávanej po dobu 28 dní u králikov odhalili systémové toxicity, ktoré sa dajú pripísať prehnaným farmakologickým účinkom dexametazónu (ložisková nekróza tubulárnych buniek a glomerulopatia



s nekrózou a/alebo hyalínovými depozitmi v obličkách, hypertrofia pečene s intracelulárnymi hyalínovými inklúziami a nekróza jednotlivých buniek, atrofia kôry nadobličiek a znížený počet lymfocytov kvôli atrofii sleziny, týmusu a lymfatických uzlín).

Takéto účinky boli pozorované iba pri 3-násobne vyšších expozíciách ako sa dosiahli pri maximálnej odporúčanej očnej dávke u ľudí, čo naznačuje malú relevanciu pre klinické použitie.

V štúdiách na zvieratách sa preukázalo, že inhibítory gyrázy spôsobujú poruchy rastu nosných kĺbov. Ako aj u iných fluorochinolónov, levofloxacín po vysokých perorálnych dávkach u potkanov a psov vykazoval účinky na chrupavku (pľuzgiere a dutiny) .

#### Genotoxicita a karcinogenita

Dexametazón a levofloxacín nepreukázali žiadny klinicky relevantný genotoxický ani karcinogénny potenciál.

#### Reprodukčná toxicita

Levofloxacín neovplyvňoval fertilitu a embryo-fetálny vývoj u zvierat ovplyvnil len pri expozíciách, ktoré značne prekročujú dosiahnuteľné expozície pri odporúčaných očných terapeutických dávkach u ľudí. Lokálne a systémové podávanie dexametazónu zhoršilo fertilitu samcov a samíc a spôsobilo teratogénne účinky vrátane rázštepú podnebia, spomalenia vnútromaternicového rastu a mortality plodu. Bola pozorovaná aj perinatálna a postnatálna toxicita dexametazónu.

#### Fototoxický potenciál

Štúdie na myšiach po perorálnom aj intravenóznom podávaní ukázali, že vo veľmi vysokých dávkach má levofloxacín fototoxické účinky.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

dihydrogenfosforečnan sodný, monohydrát  
hydrogenfosforečnan sodný, dodekahydrát  
citrónan sodný  
benzalkónium-chlorid  
hydroxid sodný/kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)  
voda, na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

Zlikvidujte do 28 dní po prvom otvorení.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

5 ml fľaštička z polyetylénu s nízkou hustotou (LDPE) so špičkou kvapkadla z LDPE a skrutkovacím uzáverom z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE).

Veľkosť balenia: 1 fľaštička x 5 ml

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Santen Oy  
Niittyhaankatu 20  
33720 Tampere  
Fínsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

64/0151/20-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 25. júla 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2022