

1

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Дукресса
2. Заявник	Сантен АТ, Фінляндія
3. Виробник	Сантен АТ, Фінляндія
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, з оцінкою даних сліпим методом, паралельне групове дослідження у пацієнтів, які перенесли операцію з приводу катаракти щодо концентрації водянистої вологи після місцевого застосування комбінованих очних крапель левофлуксацин-дексаметазон та окремих компонентів очних крапель – iPERME, Levodesa_05-2017
6. Фаза клінічного випробування	II
7. Період проведення клінічного випробування	4 вересня 2018 року - 6 грудня 2018 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Італія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 120 фактична: 125 По закінченню дослідження 134 пацієнти пройшли скринінг. З них 131 пацієнт пройшов скринінг та був

	зарахований. 125 пацієнтів були рандомізовані: 42 отримували досліджуваний лікарський засіб, 42 левофлоксацин та 41 дексаметазон. Всім рандомізованим пацієнтам наприкінці дослідження вводили Mydrane®. Пацієнти були в середньому 74-річного віку, 55,20% були жінками та всі, крім трьох (97,60%), європейцями. Клінічно значущих відмінностей у демографічних та фонових характеристиках між групами не виявлено.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити проникнення левофлоксацину та дексаметазону фосфату натрію у водянисту вологу після місцевого очного введення в комбінації та у вигляді окремих активних інгредієнтів.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, з оцінкою даних сліпим методом, паралельне групове дослідження
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Письмова інформована згода. 2. Пацієнти чоловічої та жіночої статі у віці ≥ 40 років. 3. Пацієнти, які проходять факоемульсифікацію. 4. Товщина рогівки від 450 мкм до 600 мкм, виміряна ахіметрією. 5. Цілісність рогівки, підтверджена флуоресцеїновим тестом (схема Оксфорда, ступінь 0). 6. Адекватне розширення зіниці, оцінене під час скринінгу. 7. Негативний тест на вагітність для пацієнтів жіночої статі дітородного віку. 8. Здатність повністю розуміти всі процедури дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Левофлоксацин 0,5%, дексаметазон натрію фосфат 0,132% краплі очні, інстиляційно.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Ofraqix®. Один мл містить 5,12 мг гемігідрату левофлоксацину, що дорівнює 5 мг левофлоксацину. Шлях введення: інстиляційно .</p> <p>Tamesad®. Один мл містить 1,5 мг дексаметазону натрій фосфату, що відповідає 1,14 мг / мл дексаметазону. Шлях введення: інстиляційно .</p>
15. Супутня терапія	Mydrane® (фенілефрин 0.31%, тропікамід 0.02, лідокаїн 1%)
16. Критерії оцінки ефективності	Концентрація левофлоксацину (в перерахунку на безводний левофлоксацин), дексаметазону натрій фосфату та вільного дексаметазону у водянистій волозі
17. Критерії оцінки безпеки	Частота та серйозність побічних явищ
18. Статистичні методи	Дослідження мало охопити 120 пацієнтів, по 40 у кожній групі лікування. Розмір вибірки оцінювали

	<p>на основі очікуваної точності (ширина 95% довірчого інтервалу) оцінок концентрацій досліджуваного препарату:</p> <p>Дексаметазон: коли обсяг вибірки становить 40 осіб, двосторонній 95% довірчий інтервал для одного середнього значення подовжується 4,648 нг / мл від спостережуваного середнього, припускаючи стандартне відхилення 15 нг / мл та довірчий інтервал на основі статистики великої z-вибірки.</p> <p>Левофлоксацин: коли обсяг вибірки становить 40 осіб, двосторонній 95% довірчий інтервал для одного середнього значення поширюється на 61,676 нг / мл від спостережуваного середнього, припускаючи стандартне відхилення 199,022 нг / мл та довірчий інтервал на основі статистики великої z-вибірки.</p> <p>Жодної офіційної статистичної гіпотези не було сформульовано. Усі аналізи носили описовий характер, і не планувалося проведення статистичних аналізів.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Пацієнти мали середній вік 74 роки, 55,20% були жінками та всі, крім трьох (97,60%), європеїдами.
20. Результати ефективності	<p>Помітних відмінностей у концентрації левофлоксацину у водянистій волозі між групою досліджуваного лікарського засобу та групою левофлоксацину не виявлено. Середня концентрація левофлоксацину дорівнювала 1,970 нмоль / мл (95% ДІ: [1,648; 2,292]) у групі досліджуваного лікарського засобу (що відповідає 711,899 нг / мл [95% ДІ: 595,538; 828,260]) і 2,151 нмоль / мл (95% ДІ: [1,708; 2,594]) у групі левофлоксацину (що відповідає 777,307 нг / мл [95% ДІ: 617,220; 937,394]). Концентрації левофлоксацину у водянистій воді значно перевищують мінімальні концентрації інгібіторів для очних збудників у спектрі дії левофлоксацину.</p> <p>Концентрації дексаметазону у водянистій волозі в групі досліджуваного лікарського засобу дорівнювали 11,774 нг / мл [95% ДІ: 9,812; 13,736] у порівнянні з групою дексаметазону 16,483 нг / мл [95% ДІ: 13,736 ; 18.838].</p> <p>Дексаметазон натрій фосфат повністю гідролізував до вільного дексаметазону. Як левофлоксацин так і дексаметазол виводяться з сечею.</p>
21. Результати безпеки	Повідомлялося лише про одне побічне явище, що виникло під час лікування: у пацієнта 1008 виявлено несерйозну легку форму мідріазу після лікування

	<p>дексаметазоном (у групі дексаметазону натрію флосфату (Tamesad®)). Відповідно до протоколу побічне явище було класифіковано як "підозрюване у причетності до досліджуваного лікування". Пацієнт відновився після побічного явища, і ніяких дій з досліджуваним лікуванням не було вжито.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Результати дослідження можна узагальнити наступним чином:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Внутрішні контрольні зразки, проаналізовані в сліпих умовах, відповідали теоретичним концентраціям і демонстрували надійність аналітичних визначень. - Призначення левофлоксацину в комбінації з дексаметазон натрій фосфатом не впливало на його здатність проникати у водянисту вологу після місцевого введення. Концентрації левофлоксацину у водянистій волозі були близькі до тих, що повідомляються у літературних даних (<i>Colin et al., 2003</i>), і значно перевищували мінімальні концентрації інгібіторів для очних збудників у спектрі дії левофлоксацину. - Концентрації дексаметазону у водянистій волозі були дещо нижчими у групі досліджуваного лікарського засобу, ніж у групі дексаметазону. - Дексаметазон натрій фосфат повністю гідролізував до вільного дексаметазону. Як левофлоксацин так і дексаметазол виводяться з сечею. - Повідомлялося лише про один побічний ефект, пов'язаний з лікуванням: легкий мідріаз у групі дексаметазону натрій фосфат (Tamesad®). <p>Результати дослідження комбінованого препарату свідчать про ефективність і безпеку лікарського засобу «Левофлоксацин 0,5%, дексаметазон натрію фосфат 0,132% краплі очні» для профілактики та лікування запалення та профілактики інфекції після операції для видалення катаракти.</p>

Повноважний представник



(підпис)

Kalle Purma/Калле Пурма
 Head of Regulatory Affairs (EMA)/
 Керівник відділу реєстрації (EMA)

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Дукресса
2. Заявник	Сантен АТ, Фінляндія
3. Виробник	Сантен АТ, Фінляндія
4. Проведені дослідження:	так ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Міжнародне багатоцентрове рандомізоване сліпе клінічне дослідження в паралельних групах для порівняння очних крапель комбінації левофлораксацину і дексаметазону протягом 7 днів, а потім лише дексаметазону протягом додаткових 7 днів, з комбінацією тобраміцину і дексаметазону протягом 14 днів для профілактики та лікування запалення та профілактики інфекції, пов'язаної з хірургічним лікуванням катаракти у дорослих – LEADER 7, Levodesa_04-2017
6. Фаза клінічного випробування	III
7. Період проведення клінічного випробування	3 вересня 2018 - 19 грудня 2018
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Іспанія, Італія, Німеччина, Росія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 800 фактична: 788

	Загалом 788 пацієнтів приймали участь, причому 395 з них отримували продукт у фінальній формі, що продається (краплі очні, розчин n=395; Тобрадекс n = 393)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Продемонструвати ефективність комбінованих очних крапель левофлоксацин + дексаметазон натрій фосфат при застосуванні протягом 7 днів з подальшим застосуванням тільки очних крапель дексаметазону (Maxidex®) протягом додаткових 7 днів, не меншу, ніж у стандартної терапії (очні краплі Tobradex® - тобрамицин + дексаметазон) протягом 14 днів для профілактики і лікування післяопераційного запалення очей і профілактики інфекції.</p> <p><u>Вторинні цілі:</u> моніторинг безпеки та переносимості комбінованих очних крапель левофлоксацин + дексаметазон натрій фосфат; оцінити дотримання режиму лікування пацієнтами.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Міжнародне багаточентрове рандомізоване сліпе клінічне дослідження в паралельних групах
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Підписана письмова інформована згода. 2. Вік ≥ 40 років. 3. Планова операція на сенильній або пресенильній катаракті. 4. Готовність перервати використання контактних лінз на весь час дослідження. 5. Здатність та готовність дотримуватися процедур дослідження. 6. Жінки-пацієнти повинні бути в постменопаузі (24 місяці аменореї), або бути стерилізовані хірургічним шляхом, або повинні використовувати ефективний метод контрацепції. 7. Операція на катаракті завершена без ускладнень.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Дукресса, інстиляційно, левофлоксацину напівгідрат 5,12 мг/мл (еквівалентний до левофлоксацину 5 мг/мл), дексаметазон натрій фосфат 1,32 мг/мл (еквівалентний до дексаметазону 1 мг/мл).
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Tobradex®, інстиляційно, тобрамицин 3 мг/мл + дексаметазон 1 мг/мл
15. Супутня терапія	Дексаметазон 1 мг/мл, офтальмологічна суспензія (Maxidex®)
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Первинна кінцева точка:</u> частка пацієнтів без ознак запалення передньої камери ока після 14 днів лікування</p> <p><u>Вторинні кінцеві точки:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Захворюваність ендoftальмітом після 3, 7 та 14 днів лікування; - Частка пацієнтів без ознак запалення передньої камери ока після 3 та 7 днів лікування;

	<ul style="list-style-type: none"> - Частка пацієнтів з оцінкою гіперемії кон'юнктиви, рівною 0, після 3, 7 та 14 днів лікування; - Частка пацієнтів із загальним балом очних симптомів (TOSS), рівним 0, після 3, 7 та 14 днів лікування; - Частка пацієнтів з оцінкою очного болю / дискомфорту, рівною 0, після 3, 7 та 14 днів лікування; - Частка пацієнтів, які застосовують рятувальну терапію під час лікування; - Кількість інстиляцій, зазначена у щоденнику пацієнта.
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> - Кількість пацієнтів із значним підвищенням (> 6 мм рт. ст.) внутрішньоочного тиску після 3, 7 та 14 днів лікування; - Кількість пацієнтів зі зниженням гостроти зору через 14 днів лікування; - Частота побічних ефектів; - Загальна оцінка за 4-бальною шкалою; - Печія, поколювання, затуманення зору за 4-бальною шкалою.
18. Статистичні методи	<p>Розмір вибірки з 362 пацієнтів у кожній групі був потрібний для оцінки ефективності досліджуваної терапії у порівнянні зі стандартною терапією (нижня межа 95% довірчого інтервалу $\pi_T - \pi_S$ повинна бути більше -0,10) зі статистичною потужністю 80 %, шляхом застосування тесту нормальної апроксимації пропорцій для двох груп з великою вибіркою з одностороннім рівнем значущості 0,025, припускаючи, що очікувана різниця в пропорціях дорівнює 0, а частка в стандартній групі дорівнює 0,64. Загальний розмір вибірки ($362 + 362 = 724$) був скоректований до 800 пацієнтів з урахуванням очікуваного відсотка відсіву близько 10%.</p> <p>Аналіз ефективності рохраховували на повному наборі аналізів (FAS) з аналізами на наборі протоколів (PPS) в якості допоміжних. Аналізи безпеки і переносимості були виконані на наборі безпеки (Safety set).</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Пацієнти мали середній вік 72 років, 59,39% були жінками та всі, крім чотирьох, європейцями.
20. Результати ефективності	<p><u>Первинна кінцева точка:</u></p> <p>На 14 день 96.40% членів групи, що отримували комбінацію левофлоксацин + дексаметазон натрій фосфат та Maxidex® і 95.14% членів групи, що отримували Tobradex®, не мали ознак запалення передньої камери ока. Розраховане за методом LOCF (перенесення даних останнього спостереження вперед для заміщення пропущених даних), співвідношення пацієнтів вбез ознак</p>

запалення після 14 днів лікування становило 95.19% для групи, що отримували комбінацію левофлоксацин + дексаметазон натрій фосфат та Maxidex® та 94.91% групи, що отримували Tobradex®. Різниця між двома протоколами становила 0.0028 (95% ДІ: [-0.0275; 0.0331]), що свідчить про ефективність терапії комбінацією левофлоксацин + дексаметазон натрій фосфат та Maxidex® не меншу, ніж у стандартної терапії, оскільки нижня межа двостороннього 95% довірчого інтервалу (-0.0275) більша, ніж -0.10.

Послідовні результати спостерігалися в PPS; різниця між двома співвідношеннями становила 0.0034 з 95% ДІ: -0.0271; 0.0339. Проведений аналіз чутливості, який розглядав усіх пацієнтів, які вибули, незалежно від того, коли вони покинули дослідження, підтвердив результати, отримані шляхом застосування методу LOCF як у FAS, так і в PPS.

Вторинні кінцеві точки:

Вторинний аналіз ефективності частки пацієнтів без ознак запалення передньої камери ока, проведений через 3 і 7 днів лікування, не показав відмінностей між двома групами лікування по FAS і PPS. Після 3 днів лікування частка пацієнтів без ознак запалення передньої камери ока, розрахована з використанням методу LOCF, склала 73,16% в групі левофлоксацин + дексаметазон натрій фосфат + Maxidex® і 76,84% в групі Tobradex®. Після 7 днів лікування у 85,57% групи левофлоксацин + дексаметазон натрій фосфат + Maxidex® і 86,77% групи Tobradex® не було ознак запалення. Різниця між групами становила 0,0368 (95% ДІ: -0,0972; 0,0236) через 3 дні і -0,0120 (95% ДІ: -0,0602; 0,0362) через 7 днів. Частка пацієнтів без гіперемії кон'юнктиви, розрахована за методом LOCF, склала 85,32% через 3 дні лікування, 88,10% через 7 днів і 93,92% через 14 днів в групі левофлоксацин + дексаметазон натрій фосфат + Maxidex® та 82,19%, 91, 09%. і 95,42%, відповідно, в групі Tobradex®. Випадки гіперемії в більшості випадків були легкими в обох групах і ніколи не були важкими. Різниця між групами склала 0,0313 (95% ДІ: -0,0202; 0,0828), -0,0299 (95% ДІ: -0,0725; 0,0126) і -0,0150 (95% ДІ -0,0463; 0,0164) через 3, 7 і 14 днів лікування відповідно. Ніяких істотних відмінностей між двома групами лікування не спостерігалося в FAS і PPS для інших вторинних кінцевих точок ефективності. В ході дослідження не було зареєстровано жодного випадку ендофтальміту.

Загальний рівень дотримання режиму лікування пацієнтами був високим: 84,05% учасників групи

	<p>левофлоксацин + дексаметазон натрій фосфат + Maxidex® і 84,48% групи Tobradex® приймали всі дози досліджуваних препаратів. Чотири пацієнти в кожній групі не застосовували більше 1 дози в день або більше 3 доз на тиждень.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Вплив досліджуваного препарату було дуже подібним в двох групах як з точки зору кумулятивної, так і середньої добової дози. Щонайменше одне побічне явище було зареєстровано у 107 з 788 пацієнтів (13,58%), що входять в групу безпеки, 14,18% в групі левофлоксацин + дексаметазон натрій фосфат + Maxidex® і 12,98% в групі Tobradex®. Окулярні побічні явища оперованого ока були зареєстровані у 8,86% групи левофлоксацин + дексаметазон натрій фосфат + Maxidex® і 10,43% групи Tobradex®. Набряк рогівки був найбільш поширеною побічною реакцією, про яку повідомлялося в 3,29% групи левофлоксацин + дексаметазон натрій фосфат + Maxidex® і 4,83% групи Tobradex®, навіть якщо найбільш ймовірною причиною були хірургічної процедури. Розподіл побічних явищ було аналогічним в двох групах, за винятком трохи більш високої частоти головного болю в групі левофлоксацин + дексаметазон натрій фосфат + Maxidex®. У групі левофлоксацин + дексаметазон натрій фосфат + Maxidex® три пацієнта (0,76%) повідомили принаймні про одне серйозне побічне явище, одне з яких (свербіж навколо оперованого ока), можливо, було пов'язано з лікуванням. Чотири пацієнта з групи левофлоксацин + дексаметазон натрій фосфат + Maxidex® (1,01%) і 2 пацієнта з групи Tobradex® (0,51%) повідомили про серйозні побічні явища: 3 пацієнта отримали перелом після падіння (2 в групі левофлоксацин + дексаметазон натрій фосфат + Maxidex® і 1 в групі Tobradex®), 2 пацієнта перенесли інфаркт міокарда (1 в групі левофлоксацин + дексаметазон натрій фосфат + Maxidex® [смертельний] і 1 в групі Tobradex® [пацієнт одужав]), і 1 пацієнт в групі левофлоксацин + дексаметазон натрій фосфат + Maxidex® мав відшарування сітківки. Жодне з цих побічних явищ не було пов'язано з лікуванням. Чотири пацієнта в групі левофлоксацин + дексаметазон натрій фосфат + Maxidex® і 3 пацієнта в групі Tobradex® припинили лікування після побічного явища. Три побічні явища були можливо пов'язані з лікуванням: одне в групі левофлоксацин + дексаметазон натрій фосфат + Maxidex® (увеїт) і два в групі Tobradex® (кератит і очна гіпертензія). Між групами спостерігалися лише незначні відмінності в кількості пацієнтів, які повідомляли про серйозні побічні явища, пов'язані з прийомом ліків і побічних</p>

	<p>явищ, що призводять до припинення лікування. Інші спостереження, що стосуються безпеки (в тому числі внутрішньоочний тиск, гострота зору і місцева переносимість) були дуже схожі в двох групах лікування.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Завдання цього дослідження було досягнуто: лікарський засіб з фіксованою комбінацією левофлоксацину та дексаметазону, що застосовувався протягом одного тижня з подальшим застосуванням дексаметазону самостійно протягом наступного тижня, за ефективністю не поступався двотижневому лікуванню комбінацією тобраміцину та дексаметазону у профілактиці або зменшенні запалення та профілактиці інфекцій - основних цілях комбінованої терапії в офтальмохірургії. Результат підтверджувався узгодженістю між первинним аналізом, аналізом чутливості та аналізом PPS. Результати ефективності були порівнянні між двома групами лікування для всіх кінцевих точок. Особливо важливим є той факт, що профілактика інфекції була настільки ж ефективною у пацієнтів, які отримували лікарський засіб з фіксованою комбінацією левофлоксацину та дексаметазону лише 7 днів, порівняно з контрольною групою, в якій лікування проводилось протягом 14 днів. Очні краплі з фіксованою комбінацією левофлоксацину та дексаметазону та Tobradex[®] однаково добре переносилися пацієнтами, і рівень дотримання режиму лікування спостерігався у 84% обох груп лікування. Враховуючи обнадійливі результати ефективності та безпеки цього дослідження, лікарський засіб з фіксованою комбінацією левофлоксацину та дексаметазону, що вводиться із скороченим режимом, може застосовуватися для оптимізації використання протимікробних препаратів в офтальмохірургії. Результати цього дослідження дозволяють припустити, що лікарський засіб з фіксованою комбінацією левофлоксацину та дексаметазону не поступається препарату Tobradex[®] для лікування / профілактики запалення та профілактики інфекції після хірургічного лікування катаракти.</p>

Повноважний представник



(підпис)

Kalle Purma/Калле Пурма
 Head of Regulatory Affairs (EMA)/
 Керівник відділу реєстрації (EMA)

Додаток 29
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Дукресса
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
2) проведені дослідження	так <u>ні</u> якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	Синтетичний глюкокортикоїд дексаметазон має потужну протизапальну та протиалергічну активність, тоді як левофлоксацин є антибіотиком широкого спектру дії проти різних бактеріальних збудників. Обидві активні речовини виявилися ефективними на різних неклінічних моделях тварин <i>in vivo</i> у дозах, порівнянних до тих, що містяться в лікарському засобі з фіксованою комбінацією Дукресса. Клінічна ефективність цих засобів також давно встановлена під час лікування пацієнтів. Беручи до уваги відсутність перекривання способу дії обох діючих речовин, європейські рекомендації відповідних неклінічних настанов (ЕМЕА/СНМР/SWP/258498/2005) та Наказу МОЗ України № 661 від 19.09.2014 "Про затвердження стандарту "Настанова. Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підґрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів"", Заявник посилався лише на загальнодоступну літературу для підтвердження

	фармакологічної активності Дукресса, тому подальші дослідження первинної фармакодинаміки не вважаються необхідними.
2) вторинна фармакодинаміка	Синтетичний глюкокортикоїд дексаметазон має потужну протизапальну та протиалергічну активність, тоді як левофлоксацин є антибіотиком широкого спектру дії проти різних бактеріальних збудників. Обидві активні речовини виявилися ефективними на різних неклінічних моделях тварин <i>in vivo</i> у дозах, порівнянних до тих, що містяться в лікарському засобі з фіксованою комбінацією Дукресса. Клінічна ефективність цих засобів також давно встановлена під час лікування пацієнтів. Беручи до уваги відсутність перекривання способу дії обох діючих речовин, європейські рекомендації відповідних неклінічних настанов (ЄМЕА/СНМР/SWP/258498/2005) та Наказу МОЗ України № 661 від 19.09.2014 "Про затвердження стандарту "Настанова. Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підґрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів"", Заявник посилався лише на загальнодоступну літературу для підтвердження фармакологічної активності Дукресса, тому подальші дослідження вторинної фармакодинаміки не вважаються необхідними.
3) фармакологія безпеки	Відповідно до Наказу МОЗ України № 661 від 19.09.2014 "Про затвердження стандарту "Настанова. Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підґрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів"" дослідження фармакології безпеки до початку клінічних випробувань чи етапу реєстрації не проводяться, якщо індивідуальні активні фармацевтичні інгредієнти вивчені відповідно до сучасних стандартів.
4) фармакодинамічні взаємодії	Синтетичний глюкокортикоїд дексаметазон має потужну протизапальну та протиалергічну активність, тоді як левофлоксацин є антибіотиком широкого спектру дії проти різних бактеріальних збудників. Обидві активні речовини виявилися ефективними на різних неклінічних моделях тварин <i>in vivo</i> у дозах, порівнянних до тих, що містяться в лікарському засобі з фіксованою комбінацією Дукресса. Клінічна ефективність цих засобів також давно встановлена під час лікування пацієнтів. Беручи до уваги відсутність перекривання способу дії обох діючих речовин, європейські рекомендації

	<p>відповідних неклінічних настанов (ЕМЕА/СНМР/SWP/258498/2005) та Наказу МОЗ України № 661 від 19.09.2014 "Про затвердження стандарту "Настанова. Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підгрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів"", Заявник посилався лише на загальнодоступну літературу для підтвердження фармакологічної активності Дукресса, тому подальші дослідження фармакологічних взаємодій не вважаються необхідними.</p>
<p>3. Фармакокінетика:</p>	
<p>1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації</p>	<p>Метод визначення левофлоксацину було розроблено та валідовано в ході дослідження 2017-0045. Концентрації левофлоксацину визначали в плазмі крові кролів з ЕДТА методом рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією після осадження білка.</p> <p>Метод визначення дексаметазону на основі рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією було розроблено та валідовано в ході дослідження 2017-0046.</p>
<p>2) всмоктування</p>	<p>Всмоктування левофлоксацину/дексаметазону натрію фосфату при щоденній інстиляції лікарського засобу з фіксованою комбінацією Дукресса у кон'юнктивальний мішок кролів протягом 28 днів вивчалось у дослідженні 2017-0062.</p> <p>Не виявлено залежності системної експозиції левофлоксацину та дексаметазону від статі після одноразового повторного прийому. Після одноразового та повторного введення трьох доз концентрація дексаметазон-21-фосфату була низькою, що пояснюється швидким метаболічним перетворенням дексаметазон-21-фосфату на дексаметазон. Системна експозиція левофлоксацину збільшувалася зі збільшенням дози в меншій мірі, ніж пропорційно. Експозиція дексаметазону збільшувалася прямо пропорційно дозі на 1-й день; навпаки, 28-го дня системна експозиція зростала в меншій мірі. Після повторних комбінованих доз співвідношення C_{max} та AUC_{last} накопичення левофлоксацину та дексаметазону знаходились у межах 1 : 2 та 1 : 3, що свідчить про незначне накопичення обох сполук у комбінації у досліджуваному діапазоні доз. В очних матриксах, досліджених 29-го дня, через 1 годину після першої</p>

	<p>добової дози вимірювали низьку концентрацію або відсутність дексаметазон-21-фосфату.</p> <p>Левофлоксацин всмоктувався, і його рівень збільшувався із дозою. Експозиція дексаметазону також зростала із збільшенням дози. Концентрація левофлоксацину та дексаметазону у всіх очних матриксах виявилася вищою, ніж C_{max} у плазмі після одноразових та повторних доз. Зокрема, концентрації левофлоксацину були у 50-100 разів вище у водянистій вологості, в рогівці та кон'юнктиві, ніж C_{max} у плазмі після повторної дози. Концентрації дексаметазону були в 3-4 рази вищими в усіх очних матриксах, ніж C_{max} у плазмі після повторної дози.</p>
3) розподіл	<p>Беручи до уваги абсолютно різний метаболічний шлях обох діючих речовин та європейські рекомендації відповідних неклінічних настанов (ЕМЕА/СНМР/SWP/258498/2005), подальші дослідження розподілу не вважаються необхідними.</p>
4) метаболізм	<p>Беручи до уваги абсолютно різний метаболічний шлях обох діючих речовин та європейські рекомендації відповідних неклінічних настанов (ЕМЕА/СНМР/SWP/258498/2005), подальші дослідження метаболізму не вважаються необхідними.</p>
5) виведення	<p>Беручи до уваги абсолютно різний метаболічний шлях обох діючих речовин та європейські рекомендації відповідних неклінічних настанов (ЕМЕА/СНМР/SWP/258498/2005), подальші дослідження виведення не вважаються необхідними.</p>
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	<p>Беручи до уваги абсолютно різний метаболічний шлях обох діючих речовин та європейські рекомендації відповідних неклінічних настанов (ЕМЕА/СНМР/SWP/258498/2005), подальші дослідження фармакокінетичних взаємодій не вважаються необхідними.</p>
7) інші фармакокінетичні дослідження	<p>Беручи до уваги абсолютно різний метаболічний шлях обох діючих речовин та європейські рекомендації відповідних неклінічних настанов (ЕМЕА/СНМР/SWP/258498/2005), подальші інші фармакокінетичні дослідження не вважаються необхідними.</p>
4. Токсикологія:	

1) токсичність у разі одноразового введення	Відповідно до настанови ЕМА щодо розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95) у випадку, якщо для активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу з фіксованою комбінацією існує достатньо задокументований досвід їх застосування у клінічній практиці, дослідження безпеки на тваринах не вимагаються.
2) токсичність у разі повторних введень	<p>Токсичність у разі повторних введень левофлоксацину/дексаметазону натрію фосфату при щоденній інстиляції лікарського засобу з фіксованою комбінацією Дукреса у кон'юнктивальний мішок кролів протягом 28 днів вивчалася у дослідженні 2017-0063.</p> <p>Жодного впливу на тканини ока не спостерігалось. На відміну від цього, були помічені системні ефекти, пов'язані з імунодепресивними та гормональними ефектами дексаметазону, а саме, атрофія тканин імунної системи та атрофія тканини надниркових залоз, а також вплив на печінку та нирки, що частково можна інтерпретувати як збільшення метаболічного навантаження, але частково пов'язане з пошкодженням тканин.</p> <p>Найвища нетоксична доза, встановлена у дослідженні, становила 0,205 мг/кг тіла/доба для левофлоксацину та 0,053 мг/кг тіла/доба для дексаметазону натрій фосфату. Беручи до уваги результати опублікованих досліджень, системні ефекти, що спостерігалися у 28-денному дослідженні, проведеному заявником, швидше за все, базуються на опосередкованих дексаметазоном ефектах.</p>
3) генотоксичність: in vitro	Відповідно до Наказу МОЗ України № 661 від 19.09.2014 "Про затвердження стандарту "Настанова. Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підгрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів"" дослідження генотоксичності до початку клінічних випробувань чи етапу реєстрації не проводяться, якщо індивідуальні активні фармацевтичні інгредієнти вивчені відповідно до сучасних стандартів.
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Відповідно до Наказу МОЗ України № 661 від 19.09.2014 "Про затвердження стандарту "Настанова. Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підгрунтя клінічних

	випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів"" дослідження генотоксичності до початку клінічних випробувань чи етапу реєстрації не проводяться, якщо індивідуальні активні фармацевтичні інгредієнти вивчені відповідно до сучасних стандартів.
4) канцерогенність:	Відповідно до Наказу МОЗ України № 661 від 19.09.2014 "Про затвердження стандарту "Настанова. Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підґрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів"" дослідження канцерогенності до початку клінічних випробувань чи етапу реєстрації не проводяться, якщо індивідуальні активні фармацевтичні інгредієнти вивчені відповідно до сучасних стандартів.
довгострокові дослідження	Відповідно до Наказу МОЗ України № 661 від 19.09.2014 "Про затвердження стандарту "Настанова. Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підґрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів"" дослідження канцерогенності до початку клінічних випробувань чи етапу реєстрації не проводяться, якщо індивідуальні активні фармацевтичні інгредієнти вивчені відповідно до сучасних стандартів.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Відповідно до Наказу МОЗ України № 661 від 19.09.2014 "Про затвердження стандарту "Настанова. Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підґрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів"" дослідження канцерогенності до початку клінічних випробувань чи етапу реєстрації не проводяться, якщо індивідуальні активні фармацевтичні інгредієнти вивчені відповідно до сучасних стандартів.
додаткові дослідження	Відповідно до Наказу МОЗ України № 661 від 19.09.2014 "Про затвердження стандарту "Настанова. Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підґрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів"" дослідження канцерогенності до початку клінічних випробувань чи етапу реєстрації не проводяться, якщо індивідуальні активні фармацевтичні інгредієнти вивчені відповідно до сучасних стандартів.

<p>5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:</p>	<p>Відповідно до настанови ЕМА щодо розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95) у випадку, якщо для активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу з фіксованою комбінацією існує достатньо задокументований досвід їх застосування у клінічній практиці, дослідження безпеки на тваринах не вимагаються.</p>
<p>вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток</p>	<p>Відповідно до настанови ЕМА щодо розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95) у випадку, якщо для активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу з фіксованою комбінацією існує достатньо задокументований досвід їх застосування у клінічній практиці, дослідження безпеки на тваринах не вимагаються.</p>
<p>ембріотоксичність</p>	<p>Відповідно до настанови ЕМА щодо розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95) у випадку, якщо для активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу з фіксованою комбінацією існує достатньо задокументований досвід їх застосування у клінічній практиці, дослідження безпеки на тваринах не вимагаються.</p>
<p>пренатальна і постнатальна токсичність</p>	<p>Відповідно до настанови ЕМА щодо розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95) у випадку, якщо для активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу з фіксованою комбінацією існує достатньо задокументований досвід їх застосування у клінічній практиці, дослідження безпеки на тваринах не вимагаються.</p>
<p>дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія</p>	<p>Відповідно до настанови ЕМА щодо розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95) у випадку, якщо для активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу з фіксованою комбінацією існує достатньо задокументований досвід їх застосування у клінічній практиці, дослідження безпеки на тваринах не вимагаються.</p>

<p>6) місцева переносимість</p>	<p>Місцева переносимість левофлораксацину/дексаметазону натрію фосфату при нанесенні на шкіру кролів лікарського засобу з фіксованою комбінацією Дукресса вивчалася у дослідженні 2017-0081. На обробленій шкірі жодної тварини не було помітно подразнень. Еритеми або набряку виявлено не було.</p> <p>Сенситизація шкіри морських свинок під впливом лікарського засобу з фіксованою комбінацією Дукресса вивчалася у дослідженні 174159. Не було виявлено жодних ознак сенсibiliзації при досліджуваній концентрації.</p> <p>Потеніал до подразнення очей при застосуванні лікарського засобу з фіксованою комбінацією Дукресса вивчалася у дослідженні 174160 за допомогою аналізу помутніння та проникності рогівки великої рогатої худоби. Не було виявлено жодних ознак подразнення очей.</p>
<p>7) додаткові дослідження токсичності:</p>	<p>Відповідно до настанови ЕМА щодо розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95) у випадку, якщо для активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу з фіксованою комбінацією існує достатньо задокументований досвід їх застосування у клінічній практиці, дослідження безпеки на тваринах не вимагаються.</p>
<p>антигенність (утворення антитіл)</p>	<p>Відповідно до настанови ЕМА щодо розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95) у випадку, якщо для активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу з фіксованою комбінацією існує достатньо задокументований досвід їх застосування у клінічній практиці, дослідження безпеки на тваринах не вимагаються.</p>
<p>імунотоксичність</p>	<p>Відповідно до настанови ЕМА щодо розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95) у випадку, якщо для активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу з фіксованою комбінацією існує достатньо задокументований досвід їх застосування у клінічній практиці, дослідження безпеки на тваринах не вимагаються.</p>

дослідження механізмів дії	Відповідно до настанови ЕМА щодо розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95) у випадку, якщо для активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу з фіксованою комбінацією існує достатньо задокументований досвід їх застосування у клінічній практиці, дослідження безпеки на тваринах не вимагаються.
лікарська залежність	Відповідно до настанови ЕМА щодо розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95) у випадку, якщо для активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу з фіксованою комбінацією існує достатньо задокументований досвід їх застосування у клінічній практиці, дослідження безпеки на тваринах не вимагаються.
токсичність метаболітів	Відповідно до настанови ЕМА щодо розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95) у випадку, якщо для активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу з фіксованою комбінацією існує достатньо задокументований досвід їх застосування у клінічній практиці, дослідження безпеки на тваринах не вимагаються.
токсичність домішок	Відповідно до настанови ЕМА щодо розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95) у випадку, якщо для активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу з фіксованою комбінацією існує достатньо задокументований досвід їх застосування у клінічній практиці, дослідження безпеки на тваринах не вимагаються.
інше	Відповідно до настанови ЕМА щодо розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (CPMP/EWP/240/95) у випадку, якщо для активних фармацевтичних інгредієнтів лікарського засобу з фіксованою комбінацією існує достатньо задокументований досвід їх застосування у клінічній практиці, дослідження безпеки на тваринах не вимагаються.

5. Висновки щодо доклінічного вивчення

Активні фармацевтичні інгредієнти лікарського засобу з фіксованою комбінацією Дукресса левофлорксацин та дексаметазон фосфат натрію є добре відомими фармацевтичними препаратами, які були зареєстровані в Європейському Союзі не тільки для системного прийому, але й як очні краплі протягом багатьох років. Механізм дії та фармакологічна активність обох активних фармацевтичних інгредієнтів з'ясована та продемонстрована в широкому діапазоні опублікованих доклінічних досліджень, і на основі багаторічного клінічного досвіду клінічну ефективність обох активних фармацевтичних інгредієнтів можна вважати добре відомою. Левофлорксацин активний щодо широкого спектру патогенних бактерій, які викликають очні інфекції, а дексаметазон є високоактивним імунодепресантом з чітко визначеними фармакодинамічними ефектами. Протизапальна активність дексаметазону проти запальних змін ока при місцевому застосуванні була продемонстрована на різних моделях тварин.

Оскільки левофлорксацин та дексаметазону натрій фосфат дозволені в Європейському Союзі до клінічного застосування як для системного введення, так і яку формі очних крапель протягом багатьох років, тому можна цілком обґрунтовано припустити, що клінічна безпека обох діючих речовин добре відома. Хоча у відкритому доступі були виявлені лише обмежені опубліковані дослідження з фармакології безпеки, враховуючи клінічний досвід застосування обох препаратів, наявні дані про фармакологію безпеки можна вважати достатніми.

Загальні фармакокінетичні властивості левофлорксацину та дексаметазону натрію фосфату можна вважати дуже відомими, оскільки обидва препарати вже схвалені для системного та місцевого застосування і вже багато років використовуються в клінічній практиці. Тому детально досліджувалися лише параметри, що стосуються лікарського засобу, на який подано заявку на реєстрацію. Проникнення обох активних фармацевтичних інгредієнтів у тканини і в матриці ока після інстиляції було чітко продемонстровано заявником під час дослідження токсичності повторних доз. Також було продемонстровано, що рівні в плазмі крові значно нижчі за концентрації в тканинах ока. Концентрації як левофлорксацину, так і дексаметазону у всіх очних матриксах були вищими, ніж C_{max} у плазмі

після одноразових та повторних доз. Зокрема, рівень левофлоксацину у водянистій волозі, рогівці та кон'юнктиві був у 50-100 разів вищим, ніж C_{max} у плазмі після багаторазового введення. Концентрації дексаметазону в усіх очних матриксах були в 3-4 рази вищими, ніж C_{max} у плазмі після багаторазового введення.

Токсичність повторних доз очних крапель, що містять комбінацію левофлоксацину та дексаметазону натрій фосфату, була досліджена заявником у 28-денному дослідженні на кроликах. Токсичних впливів на тканини ока не спостерігалось. Системні ефекти, пов'язані з дексаметазоном, спостерігались при добовій дозі левофлоксацину 0,205 мг/кг маси тіла та дексаметазону натрій фосфату 0,053 мг/кг маси тіла. Припускаючи застосування пацієнтами 4 краплі по 30 мкл щодня на одне око, добова доза на одного пацієнта становитиме 120 мкл, що містить 0,6144 мг левофлоксацину гемігідрату та 0,1584 мг дексаметазону натрій фосфату. Для пацієнта з масою тіла 50 кг сумарні дози становитимуть 12,29 мкг/кг тіла для левофлоксацину напівгідрату та 3,17 мкг/кг тіла для дексаметазону натрій фосфату. Для розрахунку еквівалентної найвищої нетоксичної дози для кролів концентрації необхідно розділити на коефіцієнт 3,1, в результаті еквівалентні дози для людини становитимуть 0,205 мг/кг маси тіла / 3,1 = 0,06612 мг/кг маси тіла левофлоксацину гемігідрату та 0,053 мг/кг маси тіла / 3,1 = 0,01709 мг/кг маси тіла дексаметазону натрій фосфату. Запас міцності для левофлоксацину напівгідрату можна розрахувати на рівні 66,12 мкг/кг маси тіла / 12,29 мкг/кг маси тіла = 5,38, а для дексаметазону натрію фосфату - 17,09 мкг/кг маси тіла / 3,17 мкг/кг маси тіла = 5,39.

Відповідно до літературних даних у доклінічних дослідженнях левофлоксацин та дексаметазон не були генотоксичними та канцерогенними. Левофлоксацин також не проявляє репродуктивної токсичності, але дексаметазон тератогенний та фетотоксичний навіть при низьких дозах і впливає на постнатальний розвиток. Тому лікарські засоби, що містять дексаметазон, не слід застосовувати під час вагітності. Левофлоксацин та дексаметазон виводяться з грудним молоком. Таким чином, очні краплі, що містять левофлоксацин та дексаметазон, не слід застосовувати під час годування груддю, якщо потенційна користь не перевищує потенційний ризик. Крім того, очні краплі, що містять левофлоксацин та дексаметазон, не можна

	<p>застосовувати дітям віком до 1 року через потенційний вплив фторхінолонів на хрящі та суглоби.</p> <p>У дослідженнях на місцеву переносимість, проведених заявником, не було виявлено подразливих та контактних сенсibiliзуючих ефектів. У опублікованих дослідженнях з левофлоксацином та дексаметазоном повідомлялося про суперечливі результати, але оскільки місцеві ефекти сильно залежать від рецептури, результати досліджень, проведених заявником, вважаються найбільш актуальними, переносимість у яких була високою (> 90%).</p> <p>Оскільки обидва активні фармацевтичні інгредієнти вже зареєстровані та застосовуються у клінічній практиці у вигляді очних крапель у тих самих концентраціях, що і в лікарському засобі з фіксованою комбінацією Дукресса, даний лікарський засіб можна вважати безпечним та ефективним при використанні згідно показань до застосування.</p>
--	--

Повноважний
представник



(підпис)

Kalle Purma/Калле Пурма
Head of Regulatory Affairs (EMA)/
Керівник відділу реєстрації (EMA)