

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ.....	1655 / 29.02.08
Одобрено:.....	10 / 18.12.07

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DicloGenta Adipharm eye drops, solution; 1mg/ml diclofenac sodium + 3 mg/ml gentamicin sulphate

ДиклоГента Адифарм капки за очи, разтвор; 1mg/ml диклофенак натрий + 3 mg/ml гентамицин сулфат

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от разтвора съдържа 3 mg гентамицин сулфат (*gentamicin sulphate*) и 1 mg диклофенак натрий (*diclofenac sodium*)

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Диклофенак натрий е нестероидно противовъзпалително средство, притежаващо противовъзпалителна и аналгетична активност. Гентамицин сулфат е аминогликозиден антибиотик, характеризиращ се с бактерицидно действие върху широк спектър от патогенни микроорганизми. **DicloGenta Adipharm**, капки за очи съдържа диклофенак и гентамицин и е предназначен за локално противовъзпалително и антибактериално лечение (при бактерии чувствителни към гентамицин) след хирургично лечение на катаракта или други оперативни интервенции върху предния очен сегмент, както и при други инфекциозно-възпалителни състояния, вкл. конюнктивит, кератити, блефарити и дакриоцистит.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Съобразно показанията за приложение офталмологичният лекарствен продукт, съдържащ диклофенак натрий и гентамицин сулфат се прилага при възрастни, в



конюнктивалния сак. Лекарственият продукт се прилага в доза от 1 капка във всяко око, четири пъти на ден. Продължителността на лечението не трябва да превишава 14 дни.

В случай, че е необходимо едновременно прилагане на друг локален офталмологичен лекарствен продукт е необходимо да се осигури интервал от 15 минути между прилагането на двата продукта.

Ефективността и безопасността на употребата на DicloGenta Adipharm при деца не е установена.

4.3. Противопоказания

Този лекарствен продукт не трябва да се използва при следните групи пациенти:

- пациенти с известна свръхчувствителност към лекарствените вещества и/или някое от помощните вещества;
- алергия към аминогликозидни антибиотици;
- пациенти, при които употребата на ацетилсалицилова киселина или други инхибитори на простагландиновата синтеза е свързана с бронхоспазм, обриви или остър ринит;
- пациенти с активна гастро-дуоденална язва;
- тежка чернодробна недостатъчност;
- тежка бъбречна недостатъчност;
- при бременни жени, по време на последния триместър на бременността;
- при деца;
- при пациенти лекувани с метотрексат в дози над 15 mg на седмица

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Препоръчително е приложението на DicloGenta Adipharm да се извършва с повишено внимание в следните случаи:

- по време на хирургични интервенции в областта на очите, локалните НСПВС могат да удължат времето на кървене и следователно трябва да се обръща особено внимание при пациенти с хеморагична диатеза или лекувани с антикоагуланти;
- прилагането на НСПВС може да повиши риска от суперинфекция; в такива случаи е необходимо лечението да бъде преустановено незабавно. Препоръчително е провеждане на консултация с лекар и провеждане на лечение с друг антибиотик.



- гентамицин може да забави процеса на корнеална реепителизация, но само при прилагане във високи концентрации;
- едновременната употреба на лекарствения продукт с НСПВС (и особено ацетилсалицилова киселина или други салицилати, в дози над 3 g на ден), перорални антикоагуланти, хепарини, тиклопидин и високи дози метотрексат трябва да се избягва (вж. точка 4.5);
- лекарственият продукт съдържа консерванта бензалкониев хлорид, който може да се натрупва в меките контактни лещи. По тази причина преди прилагането на лекарствения продукт е необходимо меките контактни лещи да бъдат отстранени и да не бъдат поставяни обратно по-рано от 15 минути след накапването;
- при пациентите, страдащи от астма, асоциирана с хроничен ринит или синусит съществува повишен риск от проява на реакции на свръхчувствителност към ацетилсалицилова киселина или НСПВС. При такива пациенти прилагането на DicloGenta Adipharm може да предизвика бронхоспазъм (вж. противопоказания);
- лекарственият продукт може да отключи кръстосана свръхчувствителност към ацетилсалицилова киселина, към производни на фенилоцетната киселина или други НСПВС, по тази причина е необходимо особено внимание при едновременна употреба на DicloGenta Adipharm с такива лекарства;
- DicloGenta Adipharm е предназначен за локално приложение в конюнктивалния сак и не бива да се инжектира в субконюнктивалното пространство или в предната очна камера;
- в случай на свръхчувствителност прилагането на лекарствения продукт трябва да бъде преустановено незабавно.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

С оглед избягване на локалните лекарствени взаимодействия е необходимо да се осигури интервал от поне 15 минути между прилагането на два различни офталмологични лекарствени продукта в очите.

DicloGenta Adipharm може да се прилага в комбинация с локални офталмологични лекарствени продукти, съдържащи глюкокортикоиди.



Независимо от това, че системната бионаличност на активните съставки след прилагане в конюнктивалния сак е много ниска, е препоръчително да се имат предвид потенциалните лекарствени взаимодействия, характерни за системно прилаганите НСПВС:

- хиперкалиемия при комбиниране с калий-съхраняващи диуретици, АСЕ-инхибитори, циклоспорин, триметоприм;
- риск от потенциране на ефектите на тромбоцитни антиагреганти като ацетилсалицилова киселина, тиклопидин и клопидогрел.

Едновременното прилагане на диклофенак натрий с някои от следните лекарствени продукти изисква внимателно клинично проследяване на пациента:

- други НСПВС: може да се увеличи риска от пептична язва или от кръвоизливи в стомашно-чревния тракт поради адитивен синергизъм;
- перорални антикоагуланти и хепарини: повишен риск от кръвоизливи, поради потискане на тромбоцитната функция;
- литиеви соли: диклофенак може да увеличи токсичността на лития, поради намаляване на бъбречната му екскреция;
- метотрексат: повишаване на миелосупресивната му активност поради потискане на реналния му клирънс; при лечение с метотрексат в доза под 15 mg седмично е необходимо хематологично проследяване на пациента веднъж седмично;
- пентоксифилин: увеличава се риска от хеморагии. Препоръчва се проследяване на времето на съсирване;
- зидовудин: повишен риск от токсичност върху еритропоезата, с проява на тежка анемия около 8 дни след включването на НСПВС. Препоръчително е проследяване на кръвната картина и на броя на ретикулоцитите на 8-15 ден след началото на лечението;
- диуретиците, АСЕ-инхибиторите и ангиотензин II-рецепторните антагонисти увеличават риска от бъбречна недостатъчност, дължаща се на потискане синтеза на съдоразширяващи простагландини;
- бета-блокери: теоретичен риск (по аналогия с индометацин) от намаляване на антихипертензивните им ефекти, поради потискане синтеза на съдоразширяващи простагландини;
- циклоспорин: риск от адитивен нефротоксичен ефект, особено при пациенти в напреднала възраст;



- фибринолитици: повишен риск от хеморагии;
- вътрематочни медицински изделия: съществуват противоречиви данни за риск от намалена ефикасност на вътрематочните медицински изделия.

Комбинирането на лекарствения продукт със субконюнктивално прилагане на тобрамицин сулфат не е препоръчително. DicloGenta Adipharm не трябва да се прилага едновременно с бактериостатични антибиотици.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за фетални малформации, свързани с употребата на диклофенак натрий при човека. Независимо от това трябва да се има предвид, че през първия триместър от бременността всички НСПВС са свързани с риск от кардио-пулмонарни токсични ефекти поради преждевременно затваряне на *ductus arteriosus*, както и от бъбречни увреждания.

Кърмене

Диклофенак натрий преминава в кърмата, но в минимални количества, които не крият риск от проява на нежелани лекарствени реакции при кърмачето. Няма данни относно преминаването на гентамицин в кърмата при човека.

Поради липсата на клиничен опит относно безопасността и ефективността от прилагане на капки за очи съдържащи диклофенак натрий и гентамицин при бременни жени и кърмачки, е необходимо прилагането на продукта да става само след внимателна преценка на съотношението полза/ риск.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите, при които след прилагане на DicloGenta Adipharm се наблюдава замъглено виждане не трябва да шофират или да работят с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обикновено лекарственият продукт се понася добре.

Подобно на останалите продукти за очно приложение, след прилагане на капките за очи може да се наблюдава известен дискомфорт, проявяващ се като временно парене или замъглено виждане.



Рядко могат да настъпят реакции на свръхчувствителност като сълзотечение, сърбеж, еритем, фотофобия, точковиден кератит (*keratitis punctata*), като много рядко са съобщавани и случаи на диспнея или астматичен пристъп.

Много рядко се наблюдава нарушаване на целостта и разязвяване на корнеята.

4.9. Предозиране

В случай на инцидентен перорален прием на лекарството не се очаква да настъпят нежелани лекарствени реакции, тъй като целия флакон (5 ml) съдържа едва 5 mg диклофенак натрий (около 3% от максимално допустимата перорална доза за възрастни) и 15 mg гентамицин сулфат (около 10% от максималната i.v. доза за възрастни).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтична група: Сетивни органи. Офталмологични лекарствени продукти. Противовъзпалителни, нестероидни противовъзпалителни и антиинфекциозни лекарствени продукти, комбинаци.

АТС Код: S01CC01

5.1. Фармакодинамични свойства

Диклофенак натрий е производно на ариламинооцетната киселина, чиито фармакологични ефекти се медираат от потискане на циклооксигеназната активност и така също от намаляването на продукцията на простагландинови прекурсори и на тромбосани от арахидоновата киселина. Диклофенак, също така потиска и липоксигеназата и респективно намалява продукцията на левкотриени.

При системно приложение диклофенак действа противовъзпалително, аналгетично, антипиретично и потиска тромбоцитната агрегация. Той притежава и слаба урикозурична активност. Приложен локално под формата на гел проявява локална противовъзпалителна и аналгетична активност.

Приложен преди хирургия на катаракта, диклофенак натрий инхибира миозата по време на интервенцията. Той проявява противовъзпалителен ефект при пациенти, прекарвали хирургични манипулации или очни травми, както и при други неинфекциозни възпалителни състояния.

Гентамицин е бактерициден аминогликозиден антибиотик. Механизмът на действие е свързан с потискане на белтъчния синтез при бактериите. Антибактериалната активност се проявява при широк спектър от аеробни патогени, както и при някои грам-положителни



така и грам-отрицателни бактерии вкл.: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.* (с изключение на алфа- и бета-хемолитичните стрептококи, които са резистентни), *Haemophilus influenzae*, *H. aegyptus*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Escherichia coli*, *Shigella sp.*, *Salmonella sp.*, *Yersinia sp.*, *Citrobacter freundii*, *C. koseri*, *Branhamella catarrhalis*, *Acinetobacter baumannii*, *Morganella morganii*, *Serratia sp.*, *Bartonella*. Стрептококите, менингококите, анаеробите и небактериални патогени като гъбички и вируси са като цяло резистентни. Към умерено чувствителните бактерии се отнася *Pasteurella*. Повечето патогени, причиняващи инфекции на предния очен сегмент са чувствителни към локално лечение с гентамицин.

Концентрациите, при които патогените могат да се разглеждат като чувствителни или резистентни са, както следва:

- стрептококи, ентерококи: чувствителни при концентрации < 250 mg/L
резистентни при концентрации < 500 mg/L
- други бактерии: чувствителни при концентрации < 4 mg/L
резистентни при концентрации < 8 mg/L

Комбинирането на гентамицин с диклофенак не повлиява антибактериалната активност на антибиотика. В рамките на проведени предклинични изследвания е установено, че комбинацията гентамицин + диклофенак е ефективна, както при конюнктивити, така и при абсцеси на корнеята. Клинични проучвания, проведени при 69 пациенти с назначена хирургия на катаракта, показва, че нивата на диклофенак след локално приложение на комбинирания лекарствен продукт са над IC₅₀ (инхибираща концентрация) за циклооксигеназата и са около два пъти по-високи в сравнение с тези, публикувани след сходни проучвания, при които пациентите са лекувани с продукт, съдържащ единствено диклофенак. Нещо повече, оптималните концентрации на диклофенак във воднистата течност на окото се постигат след 4 приложения на комбинирания лекарствен продукт, в сравнение с 8 приложения, които са необходими за постигане на аналогични концентрации след прилагане на очни капки съдържащи само диклофенак като активно вещество. Тези данни показват недвусмислено, че гентамицин подобрява локалната резорбция на диклофенак и способността му да преминава през корнеята.

5.2. Фармакокинетични свойства

Диклофенак натрий се свързва във висока степен (99 %) и здраво с плазмените протеини. Установено е, че 2-4 часа след постигане на максималните плазмени нива веществото



преминава в синовиалната течност, където достига концентрации по-високи от тези в плазмата. Диклофенак преминава през плацентарната бариера и се секретира в ниски концентрации в майчиното мляко. Подлага се на метаболизъм, основно в черния дроб до 4'-хидроксидиклофенак, 20-30 % от който се отделят с урината. Други метаболити са 3'-хидроксидиклофенак, 5'-хидроксидиклофенак и 4,5-дихидроксидиклофенак. Всички изброени биотрансформационни продукти са фармакологично неактивни. Част от приетата доза диклофенак се подлага на биотрансформационни реакции на конюгиране, като получените метаболити се елиминират с урината (5 - 10 %) или жлъчката (5 %). С урината се елиминират 0,7 % непроменен диклофенак, 5 – 10% конюгирани метаболити и 60 % хидроксилирани метаболити. Останалата част от дозата се елиминира с жлъчката и фецеса. Терминалният плазмен полуживот на диклофенак е 1-2 часа, но в синовиалната течност лекарството може да персистира до 11 часа. При локално приложение, под формата на гел диклофенак се резорбира през кожата. След такова локално приложение, при здрави доброволци се установяват плазмени концентрации равни на 6 % от тези, които се установяват след системно приложение на същата доза. След локална перкутна резорбция лекарството се елиминира в непроменен вид както и под формата на хидроксилирани метаболити.

При изследвания, проведени с С белязан диклофенак, при зайци, се установява, че максимални концентрации в корнеята и конюнктивата се установяват около 30 min след прилагането. Веществото се елиминира бързо като се екскретира почти напълно от организма за около 6 часа. Установено е, че диклофенак прониква в предната очна камера при човека. При локално приложение на диклофенак (0,1%), той не се открива в плазмата на човека.

Комбинирането на диклофенак с гентамицин не повлиява фармакокинетичните му свойства.

Гентамицин не се резорбира след перорален прием. След мускулно приложение максималната плазмена концентрация, която се постига е 5 µg/ml. Плазмения полуживот след системно (i.v. или i.m.) приложение е 1-4 часа. Гентамицин циркулира, без да се свързва с плазмените протеини. Ефективни концентрации се поддържат в продължение на около 8 часа. Гентамицин не се метаболозира и се отделя в непроменен вид с урината посредством гломерулна филтрация, което обяснява отсъствието на характерната за повечето антибиотици чревна дисбактериоза. При анурични пациенти плазменият полуживот може да бъде удължен до 70 часа.



При локално приложение в конюнктивалния сак гентамицин не прониква в предната очна камера.

След продължително, многократно локално приложение на очни капки съдържащи диклофенак натрий и гентамицин, в доза 1 капка, 4 пъти на ден, в конюнктивата и корнеята се постигат ефективни концентрации и на двете активни вещества. Максимални концентрации се откриват 5-60 min след прилагането на разтвора. Установените плазмени концентрации са близки до откриваемия минимум на използваните аналитични методи. Пробите от преднокамерна течност, взети след хирургично отстраняване на катаракта показват, че диклофенак преминава през корнеята.

5.3. Предклинични данни за безопасност

5.3.1. Остра токсичност – летални дози:

<u>Деклофенак</u>	LD ₅₀ , p.o. маймуни	3200 mg/kg
	LD ₅₀ , p.o. кучета	500 mg/kg
	LD ₅₀ , p.o. плъхове	62,5 mg/kg
	LD ₅₀ , p.o. мишки	390 mg/kg
<u>Гентамицин</u>	LD ₅₀ , i.p. мишки	235 mg/kg
	LD ₅₀ , s.c. плъхове	710 mg/kg
	LD ₅₀ , i.v. мишки	43,5 mg/kg
	LD ₅₀ , p.o. мишки	10000 mg/kg

5.3.2. Канцерогенност, мутагенност и нарушение на фертилитета

В литературата са описани мутагенните свойства на диклофенак върху човешки лимфоцити при системи *in vivo* и *in vitro*.

Проучвания, проведени върху маймуни по време на пренаталния период показват увеличаване на В-клетките в кръвта, тимуса, лимфните възли и слезката, което достига максимум 20 седмици след раждането, както и намаляване на Т-клетките по време на първите седмици след раждането. Изследвания, проведени върху клетъчни култури от ембрионални клетки, показват, че диклофенак индуцира ембриопатия, свързана с увеличаване на концентрациите на изопростагландин F_{2α}. Тези данни показват, че диклофенак проявява тератогенен ефект.

В литературата не са описани данни за наличие на канцерогенен ефект на диклофенак натрий или на гентамицин.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Макроглицерол рицинолеат,

Трометамол

Динатриев едетат

Борна киселина

Натриев хлорид

Бензалкониев хлорид

Пречистена вода.

6.2. Несъвместимости

Лекарственият продукт е несъвместим със субконюнктивално приложени тобрамицин и вероятно и с другите аминогликозиди при този начин на прилагане.

6.3. Срок на годност

3 години

След първоначалното отваряне на опаковката лекарственият продукт е годен за употреба в продължение на 28 дни.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка на защитено от светлина място, при температура под 25°C.

Да не се използва повече от 28 дни след отваряне на бутилката.

Да не се използва след изтичане на срока на годност, обозначен на опаковката.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5. Данни за опаковката

Полиетиленова бутилка с 5 ml разтвор, снабдена капкомер и стерилна капачка, запечатана с пръстен.



6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

За да се избегне контаминация на продукта по време на употреба е необходимо ръцете да се измиват добре преди прилагане на DicloGenta Adipharm. По време на прилагане на лекарствения продукт трябва да се избягва контакта на откапващия наконечник с очите, ръцете, капачката на бутилката, както и с други повърхности. След употреба бутилката трябва да се затвори плътно.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

АДИФАРМ ЕАД

бул. Симеоновско шосе № 130

София 1700, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Септември, 2007 г.

