

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ducressa 1 mg/ml + 5 mg/ml, silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra silmätippaliuosta sisältää deksametasoninatriumfosfaattia, jonka määrä vastaa 1 mg:aa deksametasonia, ja levofloksasiinihemihydraattia määrän, joka vastaa 5 mg:aa levofloksasiinia. Yksi tippa (noin 30 mikrolitraa) sisältää noin 0,03 mg deksametasonia ja 0,150 mg levofloksasiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi millilitra silmätippaliuosta sisältää 0,05 mg bentsalkoniumkloridia, ja yksi tippa sisältää noin 0,0015 mg bentsalkoniumkloridia.

Yksi millilitra silmätippaliuosta sisältää 4,01 mg fosfaatteja, ja yksi tippa sisältää noin 0,12 mg fosfaatteja.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos (silmitipat).

Kirkas, vihertävänkeltainen liuos, jossa ei käytännössä ole hiukkasia ja jonka pH-arvo on 7,0–7,4 ja osmolaliteetti 270–330 mOsm/kg. Pullosta tulevat tipat näyttävät kirkkailta ja värittömiltä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ducressa-silmätippaliuos on tarkoitettu tulehduksen ehkäisyyn ja hoitoon sekä infektion ehkäisyyn kaihi-leikkauksen jälkeen aikuisilla.

Antibioottihoidon toteutuksessa on huomioitava antibakteerisen lääkeshoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yksi tippa tiputetaan sidekalvopussiin leikkauksen jälkeen 6 tunnin välein. Hoidon kesto on 7 vuorokautta. On varmistettava huolellisesti, että hoitoa ei lopeteta enneaikaisesti.

Jos yksi annos jää väliin, hoitoa on jatkettava seuraavasta suunnitelman mukaisesta annoksesta.

Kun yhden viikon hoito Ducressa-silmätippoilla on annettu, on suositeltavaa tutkia potilas uudelleen ja arvioida, onko hoitoa jatkettava monoterapiana annettavilla kortikosteroidisilmätippoilla. Tämän hoidon kesto voi riippua potilaan riskitekijöistä ja leikkauksen tuloksesta, ja lääkärin on päätettävä se rakolamppumikroskooppilöydösten ja kliinisen kuvan vakavuuden mukaan. Seurantahoito steroidisilmätippoilla ei saa normaalisti kestää yli kahta viikkoa. On kuitenkin varmistettava huolellisesti, että hoitoa ei lopeteta enneaikaisesti.

Pediatriset potilaat:

Ducressa-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Ducressa-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ei suositella.

Iäkkäät potilaat:

Annosta ei tarvitse säätää iäkkäille potilaille.

Munuaisten/maksan vajaatoiminta

Duressa-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten/maksan vajaatoiminta, ja siksi Duressa-valmistetta on käytettävä harkiten näille potilaille.

Antotapa

Silmän pinnalle.

Yksi tippa tiputetaan ulompaan silmäkulmaan samalla, kun tipan valuminen estetään painamalla sisempää silmäkulmaa.

Potilasta on kehoitettava pesemään kädet ennen käyttöä ja välttämään silmän ja sitä ympäröivien rakenteiden koskettamista pullon kärjellä, sillä tästä voi seurata silmävaurio.

Potilaalle on myös kerrottava, että jos silmätippaliuoksia käsitellään virheellisesti, ne voivat kontaminoitua yleisistä bakteereista, joiden tiedetään aiheuttavan silmäinfektioita. Kontaminoituneiden liuosten käytöstä voi seurata vakavia silmävaurioita ja niistä johtuva näön menetyks.

Kyynelkanavan tukkiminen kyyneltiehyttä painamalla voi vähentää systeemistä imeytymistä.

Jos potilas käyttää samanaikaisesti muita silmätippaliuoksia, tippojen annosteluvälin on oltava 15 minuuttia.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle levofloksasiinille tai muille kinoloneille, deksametasonille tai muille steroideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Herpes simplex keratiitti, vesirokko ja muut sarveiskalvon ja sidekudoksen virustaudit.
- Silmän mykobakteeri-infektiot, joiden aiheuttajia ovat esimerkiksi haponkestävät sauvabakteerit, kuten *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* tai *Mycobacterium avium*.
- Silmän rakenteiden sienitaudit
- Silmän hoitamaton märkäinen infektio.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikutukset silmään:

Duressa on tarkoitettu käytettäväksi vain silmän pinnalle. Duressa-valmistetta ei saa injisoida sidekalvon alle. Liuosta ei saa annostella suoraan silmän etukammioon.

Pitkäkestoinen käyttö voi indusoida antibioottiresistenssin, josta seuraa resistenttien mikro-organismien, kuten sienien, liikakasvua. Jos infektio kehittyy, hoito on lopetettava ja korvattava vaihtoehdoisella hoidolla. Jos kliininen arviointi tätä edellyttää, potilas on tutkittava suurennuksen, kuten rakolamppubiomikroskopian, ja tarvittaessa fluoreseivärjäyksen avulla.

Paikallisten silmäkortikosteroidien pitkäkestoisesta käytöstä voi seurata silmän hypertensio / glaukooma, mutta tämä on epätodennäköistä, kun Duressa-valmisteen suositeltua hoitoaikaa (7 vuorokautta) noudatetaan. Silmänpaine on joka tapauksessa suositeltavaa tarkistaa usein. Kortikosteroidien indusoiman silmänpaineen nousun riski on tavallista suurempi sille alttiilla potilailla (esim. diabetes).

Kortikosteroidien systeemisen ja paikallisen käytön yhteydessä voi esiintyä näköhäiriöitä. Jos potilaalla on näön hämärtyminen tai muiden näköhäiriöiden kaltaisia oireita, on harkittava lähetteen antamista silmälääkärille, joka voi arvioida oireiden mahdolliset syyt. Ne voivat liittyä kaihielikkauksen komplikaatioihin, glaukooman kehittymiseen tai harvinaisiin tauteihin, kuten

sentraaliseen seroosiseen korioretinopatiaan (CSCR), joista on raportoitu kortikosteroidien systeemisen ja paikallisen käytön jälkeen.

Paikalliset silmäkortikosteroidit voivat hidastaa sarveiskalvon haavojen paranemista. Myös silmien hoitoon käytettävien paikallisten ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden tiedetään hidastavan tai viivästyttävän paranemista. Silmien hoitoon käytettävien paikallisten ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden ja steroidien samanaikainen käyttö voi lisätä paranemiseen liittyvien ongelmien mahdollisuutta.

Taudeissa, jotka aiheuttavat sarveiskalvon tai silmänvalkuaisten ohenemista, paikallisten kortikosteroidien käytön yhteydessä tiedetään ilmenneen perforaatioita.

Systeemiset vaikutukset

Fluorokinolonit on liittynyt yliherkkyysoireita, myös yhden annoksen jälkeen. Jos potilaalla ilmenee allerginen reaktio levofloksasiinille, lopeta lääkitys.

Systeemisen fluorokinolonihoidon, mukaan lukien levofloksasiini, yhteydessä voi esiintyä jänteiden tulehduksia ja repeämiä etenkin iäkkäillä potilailla ja potilailla, jotka saavat samanaikaisesti kortikosteroideja. Siksi on noudatettava huolellisuutta, ja Ducressa-hoito on lopetettava heti ensimmäisen jännetulehduksen merkin ilmetessä (ks. kohta 4.8).

Silmään käytettävän intensiivisen tai pitkäaikaisen, jatkuvan deksametasonihoidon jälkeen voi esiintyä systeemiseen imeytymiseen liittyen Cushingin oireyhtymää ja/tai lisämunaistoiminnan lamaantumista niille alttiilla potilailla, kuten lapsilla ja potilailla, jotka saavat CYP3A4-estäjähoitoa (mukaan lukien ritonaviiria ja kobisistaattia). Tällaisissa tapauksissa hoito on keskeytettävä vähitellen.

Vaikutukset immuunijärjestelmään

Pitkäkestoisesta käytöstä (yleensä havaittu 2 hoitoviikon kuluessa) voi seurata myös sekundaarisia (bakteerien, virusten tai sienten aiheuttamia) silmäinfektioita, jotka johtuvat potilaan immuunivasteen suppressiosta tai paranemisen viivästyisestä. Lisäksi paikalliset silmäkortikosteroidit voivat edistää, pahentaa tai peittää opportunististen mikro-organismien aiheuttamien silmätulehdusten oireita ja löydöksiä. Näiden tilojen esiintymistiheys on pieni lyhytkestoisessa kortikosteroidihoidossa, kuten ehdotetussa Ducressa-hoidossa.

Apuaineet

Bentsalkoniumkloridi:

Bentsalkoniumkloridin on raportoitu aiheuttavan silmä-ärsytystä ja kuivasilmäisyyden oireita, ja se saattaa vaikuttaa kyynelkalvoon ja sarveiskalvon pintaan. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä valmisteita kuivasilmäisille potilaille ja potilailla, joilla sarveiskalvo on vaurioitunut. Pitkäaikaisessa käytössä potilaita pitää seurata.

Kaihileikkauksen jälkeen potilaat eivät saa käyttää piilolinsejä koko Ducressa-hoidon aikana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Koska levofloksasiinin ja deksametasonin enimmäispitoisuudet plasmassa silmään annon jälkeen ovat vähintään 1 000 kertaa pienemmät kuin tavanomaisten suun kautta otettavien annosten jälkeen raportoidut pitoisuudet, yhteisvaikutukset muiden systeemiseen käyttöön tarkoitettujen lääkevalmisteiden kanssa eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkityksellisiä.

Probenesidin, simetidiinin tai syklosporiinin samanaikainen käyttö levofloksasiinin kanssa muutti joitakin farmakokineettisiä parametreja, mutta ei kliinisesti merkittävässä määrin.

Paikallisten steroidien ja paikallisten ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö voi lisätä sarveiskalvon paranemiseen liittyvien ongelmien mahdollisuutta.

CYP3A4:n estäjät (mukaan lukien ritonaviiri ja kobisistaatti) voivat vähentää deksametasonin puhdistumaa, mistä seuraa vaikutusten voimistuminen. Yhdistelmää on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin suurentunut systeemisten kortikosteroidien haittavaikutusten riski; jos yhdistelmää käytetään, potilaita on seurattava systeemisten kortikosteroidien vaikutusten varalta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja deksametasonin ja levofloksasiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla. Kortikosteroidit läpäisevät istukan. Pitkäkestoiseen tai toistuvaan kortikosteroidien käyttöön raskauden aikana on liittynyt suurentunut sikiön kasvun hidastumisen ja syntymäpainon pienenemisen riski sekä korkean verenpaineen, verisuonitautien ja insuliiniresistenssin riski aikuisiässä. Imeväisiä, joiden äiti on saanut raskauden aikana huomattavia kortikosteroidiannoksia, on seurattava huolellisesti hypoadrenalismin merkkien varalta. Eläimillä tehdyissä kortikosteroiditutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta ja teratogeenisiä vaikutuksia (mukaan lukien suulakihalkio; ks. kohta 5.3).

Koska merkityksellistä systeemistä kortikosteroidialtistusta ei voida sulkea pois silmään annon jälkeen, Ducressa-hoitoa ei suositella raskauden aikana, ja erityisesti ensimmäisten kolmen raskauskuukauden aikana hoito on sallittu ainoastaan huolellisen riski-hyötyarvioinnin jälkeen.

Imetys

Systeemiset kortikosteroidit ja levofloksasiini erittyvät rintamaitoon. Tietoja ei ole saatavilla siitä, siirtyykö rintamaitoon merkityksellisiä deksametasonimääriä, jotka voivat aiheuttaa kliinisiä vaikutuksia vauvalle. Riskiä imetettävälle lapselle ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Ducressa-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Systeemisesti annettavat kortikosteroidit voivat heikentää miesten ja naisten hedelmällisyyttä vaikuttamalla hypotalamuksen ja aivolisäkkeen hormonieritykseen sekä kivesten ja munasarjojen gametogeneesiin. Ei tiedetä, heikentääkö deksametasoni ihmisten hedelmällisyyttä, kun sitä käytetään silmiin.

Levofloksasiini ei heikentänyt hedelmällisyyttä rotilla altistuksilla, jotka ylittivät huomattavasti suurimman altistuksen, joka ihmisillä on saavutettavissa, kun lääkettä annetaan silmään.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Kuten kaikkien silmätippojen käytön yhteydessä, tilapäinen näön hämärtyminen tai muut näköhäiriöt voivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Jos näkö hämärtyy, potilaan on odotettava näön selkenemistä ennen ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa 438 potilasta on saanut Ducressa-hoitoa. Vakavia haittavaikutuksia ei ole esiintynyt. Useimmin raportoituja ei-vakavia haittavaikutuksia ovat silmien ärsytys, silmien hypertensio ja päänsärky.

Haittavaikutukset taulukkomuodossa

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu Ducressa-valmisteen yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistuneille potilaille on tehty kaihileikkaus (haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa esiintymistiheyden mukaan alenevassa järjestyksessä).

Alla esitettyjen mahdollisten haittavaikutusten yleisyysluokat on ilmoitettu seuraavasti:

hyvin yleinen	$\geq 1/10$
yleinen	$\geq 1/100 - < 1/10$

melko harvinainen	$\geq 1/1\ 000 - < 1/100$
harvinainen	$\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$
hyvin harvinainen	$\leq 1/10\ 000$
tuntematon	Saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin

Duressa (levofloksasiinin ja deksametasonin yhdistelmä)

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Hermosto	Melko harvinainen	Päänsärky, makuuainin muutokset
Silmät	Melko harvinainen	Silmän ärsytys, silmän poikkeavat tuntemukset, silmän hypertensio
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen	Kutina
Tutkimukset	Melko harvinainen	Silmänpaineen nousu (*)
(*) > 6 mmHg, mikä tarkoittaa merkittävää silmänpaineen nousua		

Seuraavassa on lueteltu haittavaikutukset, joita on havaittu jommankumman silmään vaikuttavan aineen (levofloksasiini tai deksametasoni) yhteydessä ja joita voi esiintyä myös Duressa-valmisteen yhteydessä:

Levofloksasiini

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Silmän ulkopuoliset allergiset reaktiot, kuten ihottuma
	Hyvin harvinainen	Anafylaksia
Hermosto	Melko harvinainen	Päänsärky
Silmät	Yleinen	Silmän polttelun tunne, näön heikentyminen ja limasäikeet
	Melko harvinainen	Silmäluomen mattapintaisuus, kemoosi, sidekalvon papillaarinen reaktio, silmäluomen edeema, epämukava tunne silmässä, silmän kutina, silmäkipu, sidekalvon hyperemia, sidekalvon follikkelit, silmän kuivuus, silmäluomen eryteema ja valonarkuus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Riniitti
	Hyvin harvinainen	Kurkunpään edeema

Deksametasoni

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Silmät	Hyvin yleinen	Silmänpaineen nousu*
	Yleinen	Epämukava tunne*, ärsytys*, polttelu*, kirvely*, kutina* ja näön hämärtyminen*
	Melko harvinainen	Allergiset reaktiot ja yliherkkyysoireet, haavan paranemisen viivästyminen, posteriorinen kapsulaarinen kaihi*, opportunistiset infektiot, glaukooma*

	Hyvin harvinainen	Sidekalvotulehdus, mydriaasi, ptoosi, kortikosteroidien indusoima uveitti, sarveiskalvon kalkkiutumaiset, kiteinen keratopatia, sarveiskalvon paksuuden muutokset*, sarveiskalvon edeema, sarveiskalvon haavaumat ja sarveiskalvon perforaatio
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin harvinainen	Kasvojen edeema
Umpieritys	Tuntematon	Cushingin oireyhtymä, lisämunuaisen suppressio
* ks. kohta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus		

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Silmänpaineen nousu

Silmänpaineen nousu ja glaukooma ovat mahdollisia. Pitkäkestoisesta kortikosteroidihoidosta voi seurata silmän hypertensio / glaukooma (erityisesti potilailla, joilla steroidit ovat aiemmin aiheuttaneet silmänpaineen nousua tai joilla on valmiiksi korkea silmänpaine tai glaukooma). Lapset ja iäkkäät potilaat voivat olla erityisen alttiita steroidien aiheuttamalle silmänpaineen nousulle (ks. kohta 4.4). Diabeetikot voivat olla myös tavallista alttiimpia subkapsulaarisen kaihin kehittymiselle pitkäkestoisen paikallisen steroidihoidon jälkeen.

Toimenpiteen jälkeiset haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu silmän häiriöistä (esim. sarveiskalvon edeema, silmän ärsytys, silmän poikkeavat tuntemukset, lisääntynyt kyynelnesteen erityminen, astenopia, sarveiskalvon sairaus, kuiva silmä, silmäkipu, epämukava tunne silmässä, uveitti, näön hämärtyminen, näön kirkkaus, sidekalvotulehdus) ja pahoinvoinnista. Nämä reaktiot ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä, ja niiden arvioidaan liittyvän itse kaihileikkaukseen.

Mahdolliset sarveiskalvoon liittyvät haittavaikutukset

Taudeissa, jotka aiheuttavat sarveiskalvon ohenemista, paikallisten steroidien käytöstä voi joissakin tapauksissa seurata sarveiskalvon perforaatio (ks. kohta 4.4).

Hyvin harvinaisissa tapauksissa on raportoitu sarveiskalvon kalkkiutumisesta, joka liittyy fosfaattia sisältävien silmätippojen käyttöön joillakin potilailla, joilla sarveiskalvo on vaurioitunut merkittävästi.

Muita haittavaikutuksia, joita on havaittu vaikuttavan aineen levofloksasiinin pitkäkestoisessa käytössä ja joita voi mahdollisesti esiintyä myös Ducressa-valmisteiden yhteydessä

Systeemisiä fluorokinoloneja saaneilla potilailla on raportoitu olkapään ja käden jänteiden, akillesjänteen tai muiden jänteiden repeämistä, jotka ovat edellyttäneet kirurgista korjausta tai joista on seurannut pitkäkestoinen toimintarajoite. Tutkimukset ja markkinoille tulon jälkeinen kokemus systeemisistä kinoloneista viittaavat siihen, että näiden repeämien riski voi olla muita suurempi kortikosteroideja saavilla potilailla, etenkin geriatrisilla potilailla, ja voimakkaasti kuormittuvien jänteiden, kuten akillesjänteen, osalta (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

4.9 Yliannostus

Levofloksasiinin ja deksametasoni-21-fosfaatin kokonaismäärä Ducressa-pullossa ei riitä aiheuttamaan toksisia vaikutuksia, jos lääkettä otetaan vahingossa.

Paikallisen yliannostuksen tapahtuessa hoito on lopetettava. Jos ärsytys jatkuu pitkään, silmä(t) on huuhteltava steriilillä vedellä.

Vahingossa tapahtuvasta nielemisestä aiheutuvaa oireistoa ei tunneta. Lääkärin on harkittava mahahuuhtelua tai oksennuttamista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehdus- ja mikrobilääkkeiden yhdistelmävalmisteet, kortikosteroidien ja mikrobilääkkeiden yhdistelmävalmisteet.

ATC-koodi: S01C A01

Ducressa on kiinteäannoksinen yhdistelmä kahta vaikuttavaa ainetta: levofloksasiinia ja deksametasonia.

Levofloksasiini:

Vaikutusmekanismi:

Levofloksasiini, ofloksasiinin aktiivinen L-isomeeri, on fluorokinolonibakteerilääke, joka estää bakteerityypin II topoisomeraaseja – DNA-gyraasia ja and topoisomeraasi IV:ää. Levofloksasiinin vaikutus kohdistuu ensisijaisesti DNA-gyraasiin gramnegatiivisissa bakteereissa ja topoisomeraasi IV:ään grampositiivisissa bakteereissa. Vaikutuskirjo silmän patogeeneja vastaan sisältää grampositiivisia aerobisia mikro-organismeja (esim. *S. aureus* MSSA, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, viridans-ryhmän streptokokit), gramnegatiivisia aerobisia mikro-organismeja (esim. *E. coli*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa* -yhdykskuntaisolaatit) ja muita organismeja (esim. *Chlamydia trachomatis*).

Resistenssimekanismit

Bakteerien resistenssi levofloksasiinille voi kehittyä ensisijaisesti kahden päämekanismin kautta: lääkkeen intrabakteerisen pitoisuuden alentuessa tai lääkkeen kohde-entsyymien muuttuessa. Kohdealueen muutos johtuu mutaatioista kromosomigeeneissä, jotka koodaavat DNA-gyraasia (*gyrA* ja *gyrB*) ja topoisomeraasi IV:ää (*parC* ja *parE*; *Staphylococcus aureus* -bakteerissa *grlA* ja *grlB*). Alhaisesta intrabakteerisesta pitoisuudesta johtuva resistenssi aiheutuu joko ulkokalvon poriinien (*OmpF*) muutoksesta, josta seuraa fluorokinolonien vähentynyt pääsy gramnegatiivisten bakteerien sisään, tai effluksipumpuista. Effluksivälitteistä resistenssiä on kuvattu pneumokokeissa (*PmrA*), stafylokokeissa (*NorA*), anaeroobeissa ja gramnegatiivisissa bakteereissa. Lopuksi plasmidivälitteisestä (*qnr*-geenin määrittämästä) resistenssistä kinoloneille on raportoitu *Klebsiella pneumoniae*- ja *E. coli* -bakteerien yhteydessä.

Ristiresistenssi

Fluorokinolonien välillä voi esiintyä ristiresistenssiä. Yksittäisistä mutaatioista ei välttämättä seuraa kliinistä resistenssiä, mutta useista mutaatioista seuraa yleensä kliininen resistenssi kaikille fluorokinoloniluokan lääkkeille. Muuttuneilla ulkokalvon porineilla ja effluksijärjestelmillä voi olla laaja substraattispesifisyys, jolloin niiden toiminta kohdistuu useisiin bakteerilääkeluokkiin ja seurauksena on moniresistenssi.

Herkkyytestauksen tulkintakriteerit

Tulkintakriteerejä ei ole

Deksametasoni:

Vaikutusmekanismi:

Kortikosteroidit, kuten deksametasoni, estävät verisuonten endoteelisolujen tarttumismolekyylejä, syklo-oksigenaasi I:tä ja II:ta sekä sytokiinien ilmenemistä. Tämä toiminta kulminoituu tulehdusta aiheuttavien välittäjien vähenemiseen ja siihen, että kiertävien leukosyyttien tarttuminen verisuonten endoteeliin estyy, jolloin ne eivät voi siirtyä tulehtuneeseen silmäkudokseen. Deksametasonilla on merkittävä tulehdusta ehkäisevä vaikutus ja vähäisempi mineralokortikoidivaikutus kuin joillakin muilla steroideilla, ja se on yksi potenteimmista tulehduslääkkeistä.

Kliininen teho:

Duressa-valmisteen tehoa on tutkittu kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa arvioitiin Duressa-valmisteen yhdenvertaisuutta (non-inferiority) verrattuna tavanomaiseen hoitoon markkinoilla olevalla silmätippariävalmisteella, joka sisälsi tobramysiiniä (0,3 %) ja deksametasonia (0,1 %), tulehduksen ehkäisyssä ja hoidossa sekä infektion ehkäisyssä kaihileikkauksen yhteydessä aikuisilla.

Tutkimusparametrien arvioinnista vastannut tutkija sokkoutettiin hoitoryhmien kohdistuksen osalta. Potilaat, joiden kaihileikkaukseen ei liittynyt komplikaatioita, saivat Duressa-silmätippoja 1 tipan 4 kertaa vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan, minkä jälkeen he saivat deksametasoni 0,1 % -silmätippoja 1 tipan 4 kertaa vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan tai tobramysiini + deksametasoni -vertailusilmätippoja 1 tipan 4 kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan.

Tehokkuustietoja oli saatavilla 395 potilaasta, jotka saivat Duressa-valmistetta, ja 393 potilaasta, jotka saivat referenssivalmistetta kaihileikkauksen jälkeen. 14 hoitovuorokauden jälkeen niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut tulehduksen merkkejä (tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma), oli Duressa-valmistetta ja deksametasonia saaneessa ryhmässä 95,19 %, kun se oli tobramysiiniä + deksametasonia saaneessa ryhmässä 94,91 %. Näiden kahden osuuden välinen ero oli 0,0028 (95 %:n luottamusväli: [-0,0275; 0,0331]), mikä osoitti tutkimushoidon yhdenvertaisuuden viitehoitoon verrattuna. Endoftalmiittia ei raportoitu tutkimuksen aikana kummassakaan ryhmässä. Etukammion tulehduksen merkkejä ei Duressa-ryhmässä ollut 73,16 %:lla potilaista päivänä 4 eikä 85,57 %:lla potilaista päivänä 8 leikkauksen jälkeen. Tobramysiini + deksametasoni -ryhmässä etukammion tulehduksen merkkejä ei ollut 76,84 %:lla potilaista päivänä 4 eikä 86,77 %:lla potilaista päivänä 8. Sidekalvon hyperemia oli jo päivänä 4 poissa 85,75 %:lla Duressa-hoitoryhmän potilaista ja 82,19 % tobramysiini + deksametasoni -ryhmän potilaista. Turvallisuusprofiili oli samankaltainen kummassakin ryhmässä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Duressa-valmisteen käytöstä tulehduksen ehkäisyssä ja hoidossa sekä infektion ehkäisyssä kaihileikkauksen jälkeen kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kun Duressa-valmistetta tiputetaan silmään, kumpikin vaikuttava aine imeytyy silmän kudoksiin ja huomattavasti vähäisemmässä määrin systeemiseen verenkiertoon.

Kaniinin silmiin tiputtamisen jälkeen levofloksasiinin pitoisuus plasmassa suurenee annoksen myötä sekä yksittäisen että toistuvan annoksen jälkeen. Plasmasta mitatut deksametasoninatriumfosfaattipitoisuudet ovat vähäisiä. Deksametasoninatriumfosfaatti metaboloituu nopeasti *in vivo* deksametasoniksi, joka on aktiivinen metaboliitti. Deksametasonialtistus kasvaa annoksen mukana, ja toistuvien annosten jälkeen sekä levofloksasiinin että deksametasonin vähäinen kertyminen on ilmeistä. Sekä levofloksasiinin että deksametasonin pitoisuus silmän kudoksissa (kammioneste, sarveiskalvo ja sidekudos) nousee suuremmaksi kuin suurimmat pitoisuudet plasmassa yksittäisten ja toistuvien annosten jälkeen. Erityisesti 28 vuorokauden hoidon jälkeen levofloksasiinin pitoisuus silmän kudoksissa on 50–100 kertaa suurempi ja deksametasonin pitoisuus 3–4 kertaa suurempi kuin plasman C_{max}.

125 potilasta, joille on tehty kaihileikkaus, satunnaistettiin kolmeen ryhmään: levofloksasiini, deksametasoni ja Duressa. Yksi tippa kutakin lääkettä annettiin 90 ja 60 minuuttia ennen limbaalista parasenteesia. Levofloksasiinin havaittujen pitoisuusarvojen keskiarvo oli 711,899 ng/ml (95 %:n

luottamusväli: 595,538; 828,260) Ducressa-ryhmässä, kun se pelkkää levofloksasiinia saaneilla oli 777,307 ng/ml (95 %:n luottamusväli: 617,220; 937,394). Levofloksasiinipitoisuudet kammionesteessä ovat selvästi suuremmat kuin levofloksasiinin vaikutuskirjoon kuuluvien silmän patogeenien vähimmäisestopitoisuudet.

Ducressa-valmisteen annon jälkeen kammionesteen deksametasonipitoisuus oli 11,774 ng/ml (95 %:n luottamusväli: 9,812; 13,736), kun se pelkkää levofloksasiinia saaneilla oli 16,483 ng/ml (95 %:n luottamusväli: 13,736; 18,838).

Sekä levofloksasiini että deksametasoni poistuvat virtsan kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kaneilla tehdyissä enimmillään 28 vuorokauden pituisissa silmätoksisuustutkimuksissa, jotka tehtiin toistuvilla annoksilla ja kiinteällä annosyhdistelmällä, havaittiin systeemisiä toksisuuksia, jotka johtuvat deksametasonin voimistuneista farmakologisista vaikutuksista (paikallisalkuinen munuaistiehytsolunekroosi ja munuaiskeräsaairaus ja/tai hyaliinikertymät munuaisissa, maksan hypertrofia, johon liittyi solujen sisäisiä hyaliini-inklusioita ja yksittäisten solujen nekroosi, lisämunuaiskuoren atrofia sekä pernan, kateenkorvan ja imusolmukkeiden atrofiasta johtuva lymfosyyttien määrän väheneminen).

Tällaisia vaikutuksia havaittiin vasta noin kolme kertaa suuremmilla altistuksilla kuin mitä saavutetaan suurimmalla suositellulla ihmisen silmään annettavalla annoksella, mikä viittaa vähäiseen merkitykseen kliinisessä käytössä.

Gyraasin estäjien on eläintutkimuksissa osoitettu aiheuttavan kuormittuvien nivelten kasvuhäiriöitä. Kuten muilla fluorokinoloneilla, levofloksasiinillakin havaittiin olevan vaikutuksia rustoon (rakkulamuodostus ja onteloituminen) rotilla ja koirilla suurten suun kautta annettujen annosten jälkeen.

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Deksametasonilla ja levofloksasiinilla ei havaittu kliinisesti merkityksellistä genotoksisuutta tai karsinogeenisuutta.

Lisääntymistoksisuus:

Levofloksasiini ei vaikuttanut hedelmällisyyteen ja heikensi eläimillä alkion ja sikiön kehitystä ainoastaan altistuksilla, jotka ylittivät huomattavasti altistuksen, joka on saavutettavissa ihmisen silmään tarkoitetulla suositellulla annoksella. Deksametasonin paikallinen ja systeeminen anto heikensi urosten ja naaraiden hedelmällisyyttä ja aiheutti teratogeenisiä vaikutuksia, mukaan lukien suulakihalkion muodostuminen, sikiön kasvun hidastuminen ja sikiökuolleisuus. Myös deksametasonin peri- ja postnataalista toksisuutta havaittiin.

Fototoksisuus:

Hiirillä tehdyt tutkimukset osoittivat, että levofloksasiinilla on sekä suun kautta että suonensisäisesti annosteltuna fototoksinen vaikutus vain erittäin suurilla annoksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumdihydrogeenifosfaattimonohydraatti
Dinatriumfosfaattidodekahydraatti
Natriumsitraatti
Bentsalkoniumkloridi
Natriumhydroksidi/hydrokloridihappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Hävitettävä 28 vuorokauden kuluttua avaamisesta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

5 ml:n LDPE-pullo, jossa on LDPE-tiputinkärki ja HDPE-kierrekorkki.

Pakkauskoot: 1 pullo x 5 ml

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön tai jäljelle jäävä antibioottiliuos sekä lääkkeen antamisessa käytetyt tarvikkeet on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

37030

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.7.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.3.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Duressa 1 mg/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En milliliter ögondroppar, lösning innehåller dexametasonnatriumfosfat motsvarande 1 mg dexametason och levofloxacinhemihydrat motsvarande 5 mg levofloxacin.

En droppe (ungefär 30 mikroliter) innehåller ungefär 0,03 mg dexametason och 0,150 mg levofloxacin.

Hjälpämnen med känd effekt:

En milliliter ögondroppar, lösning innehåller 0,05 mg bensalkoniumklorid och en droppe innehåller ungefär 0,0015 mg bensalkoniumklorid.

En milliliter ögondroppar, lösning innehåller 4,01 mg fosfater och en droppe innehåller 0,12 mg fosfater.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning (ögondroppar).

Öklar, grönaktigt gul lösning som är praktiskt taget fri från partiklar med ett pH-värde på 7,0–7,4 och en osmolalitet på 270–330 mOsm/kg. Dropparna som kommer ut ur flaskan ser klara och färglösa ut.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Duressa ögondroppar, lösning är indicerat för förebyggande och behandling av inflammation samt förebyggande av infektion i samband med kataraktkirurgi hos vuxna.

Officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

En droppe instilleras i konjunktivalsäcken postoperativt var 6:e timme. Behandlingslängden är 7 dagar. Försiktighet ska iakttas så att behandlingen inte avslutas i förtid.

Om en dos missas ska behandlingen fortsätta med nästa dos som planerat.

En ny bedömning av patienten rekommenderas efter en veckas behandling med Duressa för att fastställa om det finns behov av behandling med ögondroppar innehållande endast kortikosteroider som monoterapi. Längden av denna behandling bestäms av läkaren i enlighet med kliniska fynd från undersökning med spaltlampa och dessas svårighetsgrad, samt kan bero på patientens riskfaktorer och resultatet av det kirurgiska ingreppet. Uppföljningsbehandling med ögondroppar innehållande steroider ska normalt inte överskrida 2 veckor. Försiktighet ska dock iakttas så att behandlingen inte avslutas i förtid.

Pediatrisk population:

Säkerhet och effekt för Duressa för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Duressa rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 år.

Äldre patienter:

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter.

Användning vid nedsatt njur-/leverfunktion

Ducressa har inte studerats hos patienter med nedsatt njur-/leverfunktion och Ducressa ska därför användas med försiktighet hos sådana patienter.

Administreringssätt

Okulär användning.

En droppe administreras i den yttre ögonvrån samtidigt som tryck appliceras i den inre ögonvrån för att förhindra att droppen dräneras.

Patienterna ska instrueras att tvätta händerna före användning och undvika att behållarens spets kommer i kontakt med ögat eller omgivande strukturer eftersom det kan orsaka skador på ögat.

Patienterna ska även informeras om att ögondroppar, om de hanteras felaktigt, kan kontamineras av vanliga bakterier som är kända för att orsaka ögoninfektioner. Användning av kontaminerade lösningar kan leda till allvarliga skador på ögat och efterföljande synförlust.

Nasolakrimal ocklusion genom sammantryckning av tårkanalerna kan minska den systemiska absorptionen.

Vid samtidig behandling med andra ögondroppslösningar ska instillationerna utföras med 15 minuters mellanrum.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen levofloxacin eller mot andra kinoloner, mot dexametason eller mot andra steroider, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Herpes simplex keratit, varicella eller andra virussjukdomar i hornhinnan eller bindhinnan.
- Mykobakteriella infektioner i ögat som orsakas av, men inte begränsat till, syrafasta bakterier som *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* eller *Mycobacterium avium*.
- Svampsjukdomar i okulära strukturer.
- Obehandlad purulent infektion i ögat.

4.4 Varningar och försiktighet

Okulära effekter:

Ducressa är endast avsedd för okulär användning. Ducressa får inte injiceras subkonjunktiva lt. Lösningen ska inte administreras direkt i ögats främre kammare.

Långvarig användning kan inducera antibiotikaresistens, vilket kan leda till överväxt av icke-känsliga organismer, inklusive svamp. Om infektion utvecklas ska behandlingen avbrytas och en alternativ behandling användas. När det anses kliniskt nödvändigt ska patienten undersökas med hjälp av förstoring, till exempel okulär undersökning med spaltlampa och, i lämpliga fall, fluoresceinfärgning.

Långvarig användning av lokala oftalmiska kortikosteroider kan leda till okulär hypertoni/glaukom, men detta är osannolikt när Ducressa används under den rekommenderade behandlingsperioden (7 dagar). Oavsett rekommenderas att det intraokulära trycket kontrolleras ofta. Risken för kortikosteroidinducerad ökning av det intraokulära trycket ökar hos predisponerade patienter (t.ex. diabetes).

Synrubbningar kan rapporteras vid användning av systemiska och lokala kortikosteroider. Om en patient uppvisar symtom som dimsyn eller andra synrubbningar ska man överväga att ge patienten en remiss till ögonläkare för att utvärdera möjliga orsaker. Dessa kan vara relaterade till komplikationer

från kataraktkirurgi, utveckling av glaukom eller sällsynta sjukdomar som central serös korioretinopati (CSCR), vilka har rapporterats efter användning av systemiska och lokala kortikosteroider.

Lokala oftalmiska kortikosteroider kan förlänga läkningstiden för sår på hornhinnan. Lokala okulära NSAID är också kända för att bromsa eller fördröja läkningen. Samtidig användning av lokala okulära NSAID och steroider kan öka risken för läkningsproblem.

Vid sjukdomar som orsakar förtunning av hornhinnan eller senhinnan har förekomst av perforationer påvisats vid användning av lokala kortikosteroider.

Systemiska effekter

Fluorokinoloner har associerats med överkänslighetsreaktioner, till och med efter en enda dos. Om en allergisk reaktion mot levofloxacin uppstår ska läkemedelsbehandlingen avbrytas.

Seninflammation och -bristning kan förekomma vid systemisk fluorokinolonbehandling, inklusive med levofloxacin, i synnerhet hos äldre patienter och patienter som får samtidig behandling med kortikosteroider. Därför ska försiktighet iaktas och behandling med Ducessa sättas ut vid första tecknet på seninflammation (se avsnitt 4.8).

Cushings syndrom och/eller binjuresuppression som är förknippat med systemisk absorption av okulärt administrerad dexametason kan uppkomma efter intensiv behandling eller långtidsbehandling hos predisponerade patienter, inkluderat barn och patienter som behandlas med CYP3A4-hämmare (såsom ritonavir och kobicistat). I dessa fall ska behandlingen sättas ut gradvis.

Effekter på immunsystemet

Långvarig användning (generellt observerat inom 2 veckors behandling) kan också resultera i sekundära ögoninfektioner (bakteriella, virala eller fungala) på grund av hämning av värdrespons eller på grund av fördröjd läkning. Dessutom kan lokala okulära kortikosteroider stimulera, förvärra eller maskera tecken och symtom på ögoninfektioner som orsakas av opportunistiska mikroorganismer. Förekomsten av dessa tillstånd är begränsad vid kortvarig kortikosteroidbehandling, såsom den behandling som rekommenderas för Ducessa.

Hjälpämnen

Bensalkoniumklorid:

Bensalkoniumklorid har rapporterats orsaka ögonirritation, torra ögon och kan påverka tårfilmen och hornhinnan. Ska användas med försiktighet hos patienter med torra ögon och hos patienter med skadad hornhinna. Patienterna ska monitoreras vid längre tids användning av läkemedlet.

Efter kataraktkirurgi ska patienter inte använda kontaktlinser under hela behandlingsdurationen med Ducessa.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Eftersom de högsta plasmakoncentrationerna av levofloxacin och dexametason efter okulär administrering är minst 1 000 gånger lägre än de som rapporterats efter orala standarddoser är det osannolikt att interaktioner med andra läkemedel för systemisk användning är kliniskt relevanta.

Samtidig användning av probenecid, cimetidin eller ciklosporin och levofloxacin förändrade vissa farmakokinetiska parametrar hos levofloxacin, men inte i en kliniskt relevant utsträckning.

Samtidig användning av lokala steroider och lokala NSAID kan öka risken för problem med läkning av hornhinnan.

CYP3A4-hämmare (inklusive ritonavir och kobicistat) kan minska clearance av dexametason, vilket leder till ökad effekt. Kombinationen ska undvikas såvida inte fördelen uppväger den ökade risken för

systemiska kortikosteroidbiverkningar, i vilket fall patienterna ska övervakas beträffande systemiska kortikosteroidbiverkningar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av dexametason och levofloxacin hos gravida kvinnor. Kortikosteroider passerar placenta. Långvarig eller upprepad användning av kortikosteroider under graviditet har associerats med en ökad risk för intrauterin tillväxthämning, lägre födelsevikt och risk för högt blodtryck, vaskulära sjukdomar och insulinresistens i vuxen ålder. Spädbarn vars mödrar har fått betydande mängder kortikosteroider under graviditeten ska övervakas noggrant beträffande tecken på hypoadrenalism. Djurstudier med kortikosteroider har visat reproduktionstoxikologiska och teratogena effekter (inklusive gomspalt, se avsnitt 5.3).

Eftersom relevant systemisk kortikosteroidexponering inte kan uteslutas efter okulär administrering, rekommenderas inte behandling med Ducressa under graviditet och ska, i synnerhet under de tre första månaderna, endast ske efter en noggrann nytta-riskbedömning.

Amning

Systemiska kortikosteroider och levofloxacin utsöndras i bröstmjolk. Det saknas data om huruvida dexametason överförs till bröstmjolk i sådana mängder att det kan leda till kliniska effekter för spädbarnet. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Ducressa efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Systemiskt administrerade kortikosteroider kan försämra fertiliteten hos både män och kvinnor genom att påverka hormonsekretion i hypotalamus och hypofys samt gametogenes i testiklar och ovarier. Det är okänt om dexametason försämrar fertiliteten hos människor efter okulär användning.

Levofloxacin försämrade inte fertiliteten hos råttor vid exponeringar som var betydligt högre än den högsta exponeringen hos människor efter okulär administrering.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Liksom med alla ögondroppar kan tillfällig dimsyn eller andra synrubbingar påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om dimsyn uppstår måste patienten vänta tills synen är klar innan patienten får framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier har 438 patienter behandlats med Ducressa. Inga allvarliga biverkningar har förekommit. De vanligaste rapporterade icke-allvarliga biverkningarna är ögonirritation, okulär hypertoni och huvudvärk.

Lista över biverkningar i tabellform

Följande biverkningar har rapporterats för Ducressa under kliniska studier där patienter rekryterades efter kataraktkirurgi (inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande frekvensordning).

Frekvensen för möjliga biverkningar som anges nedan definieras med följande konvention:

mycket vanliga	$\geq 1/10$
vanliga	$\geq 1/100, < 1/10$
mindre vanliga	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
sällsynta	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
mycket sällsynta	$\leq 1/10\ 000$

ingen känd frekvens	Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data
---------------------	---

Duressa (kombination av levofloxacin/dexametason)

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Huvudvärk, dysgeusi
Ögon	Mindre vanliga	Ögonirritation, onormal känsla i ögat, okulär hypertoni
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Pruritus
Undersökningar	Mindre vanliga	Ökat intraokulärt tryck (*)
(*) > 6 mmHg, vilket innebär en signifikant ökning av intraokulärt tryck		

Nedan anges biverkningar som har observerats med någon av de oftalmiskt aktiva substanserna (levofloxacin eller dexametason) och som även kan förekomma med Duressa:

Levofloxacin

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet	Sällsynta	Extraokulära allergiska reaktioner, inklusive hudutslag
	Mycket sällsynta	Anafylaxi
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Huvudvärk
Ögon	Vanliga	Brännande känsla i ögat, nedsatt syn och ögonsekretion
	Mindre vanliga	Hopklibbade ögonlock, kemos, konjunktival papillär reaktion, ögonlocksödem, obehag i ögat, ögonklåda, ögonsmärta, konjunktival hyperemi, konjunktivala folliklar, torra ögon, ögonlockserytem och fotofobi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Rinit
	Mycket sällsynta	Larynxödem

Dexametason

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Ögon	Mycket vanliga	Ökat intraokulärt tryck*
	Vanliga	Obehag*, irritation*, brännande känsla*, stickande känsla*, klåda* och dimsyn*
	Mindre vanliga	Allergiska reaktioner och överkänslighetsreaktioner, fördröjd sårhäkning, bakre kapsulär katarakt*, opportunistiska infektioner, glaukom*
	Mycket sällsynta	Konjunktivit, pupill dilatation, ptos, kortikosteroidinducerad uveit, förkalkning i hornhinnan, kristallin keratopati,

		förändringar i hornhinnetjocklek*, hornhinneödem, ulceration i hornhinnan och perforation av hornhinnan
Hud och subkutan vävnad	Mycket sällsynta	Ödem i ansiktet
Endokrina systemet	Ingen känd frekvens	Cushings syndrom, binjuresuppression
* Se avsnittet Beskrivning av utvalda biverkningar		

Beskrivning av utvalda biverkningar

Ökat intraokulärt tryck

Ett ökat intraokulärt tryck (intra-ocular pressure, IOP) och glaukom kan förekomma. Långvarig användning av kortikosteroider kan resultera i okulär hypertoni/glaukom (särskilt för patienter med tidigare IOP-höjning inducerat av steroider eller med befintligt högt IOP eller glaukom). Barn och äldre patienter kan vara särskilt känsliga för steroidinducerad IOP-ökning (se avsnitt 4.4). Patienter med diabetes har också större benägenhet att utveckla subkapsulär katarakt efter långvarig administrering av lokala steroider.

Biverkningar efter ingrepp

Okulära sjukdomar (t.ex. hornhinneödem, ögonirritation, onormal känsla i ögat, ökad tårproduktion, astenopi, hornhinesjukdom, torra ögon, ögonsmärta, obehag i ögat, uveit, dimsyn, ljusare syn, konjunktivit) och illamående har rapporterats i kliniska studier. Dessa reaktioner är vanligtvis milda och övergående och bedöms vara relaterade till själva kataraktkirurgin.

Möjliga biverkningar relaterade till hornhinnan

Vid sjukdomar som orsakar förtunning av hornhinnan kan lokal användning av steroider i vissa fall leda till perforation av hornhinnan (se avsnitt 4.4).

Mycket sällsynta fall av förkalkning i hornhinnan har rapporterats i samband med användning av ögondroppar som innehåller fosfat hos vissa patienter med betydande skador i hornhinnan.

Ytterligare biverkningar som har observerats vid långvarig användning av den aktiva substansen levofloxacin och som eventuellt även kan förekomma med Ducressa

Bristningar i axel, hand, hälsena eller andra senor som krävde kirurgisk reparation eller som resulterade i långvarig funktionsnedsättning har rapporterats för patienter som fått systemiska fluorokinoloner. Studier och erfarenheter efter godkännande för försäljning gällande systemiska kinoloner tyder på att risken för dessa bristningar kan vara förhöjd hos patienter som får kortikosteroider, särskilt äldre patienter och i senor under hög belastning, inklusive hälsenan (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Den totala mängden levofloxacin och dexametason-21-fosfat i en flaska med Ducressa är för liten för att inducera toxiska effekter till följd av ett oavsiktligt intag.

I händelse av lokal överdos ska behandlingen avbrytas. I händelse av långvarig irritation ska det berörda ögat sköljas med sterilt vatten.

Symtomatologin vid oavsiktligt intag är okänd. Läkaren kan överväga magsköljning eller kräkning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinflammatoriska och antiinfektiva medel i kombination, kortikosteroider i kombination med antiinfektiva medel.

ATC-kod: S01C A01

Ducressa är en kombination av två aktiva substanser, levofloxacin och dexametason, i fast dos.

Levofloxacin:

Verkningsmekanism:

Levofloxacin, den aktiva L-isomeren av ofloxacin, är ett antibakteriellt fluorokinolonmedel som hämmar bakteriella topoisomeraser av typ II (DNA-gyras) och topoisomeras IV. Levofloxacin angriper i första hand DNA-gyras i gramnegativa bakterier och topoisomeras IV i grampositiva bakterier. Spektrumet av aktivitet mot okulära patogener inkluderar aeroba grampositiva mikroorganismer (t.ex. *S. aureus* MSSA, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, streptokocker tillhörande viridansgruppen), aeroba gramnegativa bakterier (t.ex. *E. coli*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*-isolat i samhället), andra organismer (t.ex. *Chlamydia trachomatis*).

Resistensmekanismer

Bakteriell resistens mot levofloxacin kan primärt utvecklas på grund av två huvudmekanismer, nämligen en minskning av ett läkemedels intrabakteriella koncentration samt förändringar i ett av läkemedlets målenzymer. Ett förändrat målställe är ett resultat av mutationer i kromosomgenerna som kodar DNA-gyraset (gyrA och gyrB) och topoisomeras IV (parC och parE, grlA och grlB i *Staphylococcus aureus*). Resistens orsakad av låg intrabakteriell läkemedelskoncentration uppstår antingen till följd av förändrade poriner i yttermembranet (OmpF) vilket leder till minskat inflöde av fluorokinoloner i gramnegativa bakterier eller till följd av efflux-pumpar. Utflödesmedierad resistens har beskrivits för pneumokocker (PmrA), stafylokocker (NorA), anaeroba bakterier och gramnegativa bakterier. Slutligen har plasmidmedierad resistens mot kinoloner (bestäms av qnr-genen) rapporterats för *Klebsiella pneumoniae* och *E.coli*.

Korsresistens

Korsresistens mellan fluorokinoloner kan förekomma. Enskilda mutationer kanske inte resulterar i klinisk resistens, men flera mutationer resulterar generellt i klinisk resistens mot alla läkemedel i fluorokinolonklassen. Förändrade poriner i yttermembranet och effluxsystem kan ha en bred substratspecificitet och omfatta flera klasser av antibakteriella medel, vilket leder till multiresistens.

Tolkningskriterier för känslighetstestning

Det finns inga tolkningskriterier.

Dexametason:

Verkningsmekanism:

Kortikosteroider som dexametason hämmar vaskulära endotelcelladhesionsmolekyler, cyklooxygenas I eller II samt cytokinuttryck. Denna aktivitet kulminerar i ett minskat uttryck av proinflammatoriska mediatorer och suppression av adhesion av cirkulerande leukocyter på kärlendotelet, vilket förhindrar att de migrerar till inflammerad okulär vävnad. Dexametason har uttalad antiinflammatorisk aktivitet med minskad mineralkortikoidaktivitet jämfört med vissa andra steroider och är en av de mesta potenta antiinflammatoriska medlen.

Klinisk effekt:

Effekten av Ducressa har undersökts i en kontrollerad studie som syftade till att utvärdera non-inferiority för Ducressa jämfört med en standardbehandling med en kommersiell formulering av ögondroppar med tobramycin (0,3 %) och dexametason (0,1 %) för att förebygga och behandla inflammation och förebygga infektion i samband med kataraktkirurgi hos vuxna.

Behandlingsstillehningen var blindad för provaren som ansvarade för utvärderingen av studieparametrarna. Patienter som genomgick kataraktkirurgi utan komplikationer tilldelades Ducressa ögondroppar, 1 droppe 4 gånger om dagen i 7 dagar, följt av ögondroppar med dexametason (0,1 %), 1 droppe 4 gånger om dagen i ytterligare 7 dagar, eller referensögondroppar med tobramycin + dexametason, 1 droppe 4 gånger om dagen i 14 dagar.

Effektdata fanns tillgängliga från 395 patienter som fick Ducressa och 393 patienter som fick referensläkemedlet efter kataraktkirurgi. Andelen patienter utan tecken på inflammation (det primära effektmåttet för studien) efter 14 dagars behandling i gruppen med Ducressa följt av dexametason var 95,19 % jämfört med 94,91 % för gruppen med tobramycin + dexametason. Skillnaden mellan de två andelarna var 0,0028 (95 % KI: [-0,0275; 0,0331]), vilket påvisade non-inferiority för testbehandlingsregimen jämfört med referensbehandlingen. Ingen förekomst av endoftalmit rapporterades för någon av grupperna under studien. I gruppen med Ducressa fanns det inga tecken på inflammation i främre kammaren hos 73,16 % av patienterna dag 4 och hos 85,57 % av patienterna dag 8 efter kirurgi. I gruppen med tobramycin + dexametason fanns det inga tecken på inflammation i främre kammaren hos 76,84 % av patienterna dag 4 och 86,77 % av patienterna dag 8. Redan dag 4 fanns ingen konjunktival hyperemi hos 85,75 % av patienterna i gruppen med Ducressa jämfört med 82,19 % i gruppen med tobramycin + dexametason. Säkerhetsprofilen var liknande i båda grupperna.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Ducressa för alla grupper av den pediatrika populationen för förebyggande och behandling av inflammation samt förebyggande av infektion i samband med kataraktkirurgi (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den okulära instillationen av Ducressa resulterar i absorption av båda de aktiva substanserna i den okulära vävnaden och, i en mycket lägre utsträckning, i den systemiska cirkulationen.

Efter instillation i kaninögon ökar plasmakoncentrationerna av levofloxacin med dosen efter både enkel och upprepad administrering. Låga nivåer av dexametasonnatriumfosfat har uppmätts i plasma. Faktum är att dexametasonnatriumfosfat snabbt metaboliseras *in vivo* till dexametason, som är den aktiva metaboliten. Exponering för dexametason ökar med dosen och efter upprepade doser förekommer en mindre ackumulering av både levofloxacin och dexametason. Både levofloxacin- och dexametasonnivåerna i okulära vävnader (kammavatten, hornhinna och bindhinna) är högre än de högsta plasmanivåerna efter enkla och upprepade doser. Specifikt är levofloxacin- och dexametasonnivåerna i okulära vävnader 50–100 gånger respektive 3–4 gånger högre än C_{max} i plasma efter 28 dagars behandling.

Etthundratjugofem patienter som genomgick kataraktkirurgi randomiserades i 3 grupper: levofloxacin, dexametason och Ducressa. En droppe av respektive läkemedel administrerades 90 och 60 minuter före limbal paracentes. Medelvärden av de observerade värdena för koncentrationen av levofloxacin var lika med 711,899 ng/ml (95 % KI: 595,538; 828,260) i gruppen med Ducressa jämfört med 777,307 ng/ml (95 % KI: 617,220; 937,394) när endast levofloxacin administrerades.

Koncentrationerna av levofloxacin i kammavattnet ligger långt över de minsta inhiberande koncentrationerna för de okulära patogenerna i levofloxacins aktivitetsspektrum.

När Ducressa administrerades nådde dexametasonkoncentrationerna i kammavattnet 11,774 ng/ml (95 % KI: 9,812; 13,736) jämfört med 16,483 ng/ml (95 % KI: 13,736; 18,838) när endast dexametason administrerades.

Både levofloxacin och dexametason elimineras via urin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier av okulär toxicitet vid upprepade doser av kombinationen med levofloxacin/dexametason i fast dos i upp till 28 dagar hos kaniner visade systemiska toxiciteter som kan relateras till överdrivna

farmakologiska effekter av dexametason (fokal tubulär cellnekros och glomerulär sjukdom med nekros och/eller hyalininlagringar i njurarna, leverhypertrofi med hyalininklusioner och "single cell"-nekros, atrofi i binjurebark och minskat lymfocytantal på grund av atrofi i mjälte, tymus och lymfknutor). Dessa effekter observerades endast vid exponeringar som var ungefär 3 gånger högre än dem som uppnåts vid den högsta rekommenderade okulära dosen för människor, vilket tyder på liten relevans för klinisk användning.

I djurstudier har gyrashämmare visat sig orsaka tillväxtrubbningar i vikt bärande leder. I likhet med andra fluorokinoloner har levofloxacin uppvisat effekter på brosk (blåsor och hålor) hos råttor och hundar efter höga orala doser.

Gentoxicitet och karcinogenicitet

Varken dexametason eller levofloxacin visade någon kliniskt relevant potential för gentoxicitet eller karcinogenicitet.

Reproduktionstoxicitet:

Levofloxacin påverkade inte fertiliteten och försämrade endast den embryofetala utvecklingen hos djur vid exponeringar som var betydligt högre än dem som uppnåts vid den rekommenderade okulära behandlingsdosen för människor. Lokal och systemisk administrering av dexametason försämrade både manlig och kvinnlig fertilitet och inducerade teratogena effekter, inklusive bildning av gomspalt, intrauterin tillväxthämning och fosterdödlighet. Även peri- och postnatal toxicitet har observerats med dexametason.

Fototoxisk potential:

Studier i möss efter både oral och intravenös dosering visade att levofloxacin endast hade fototoxisk aktivitet vid mycket höga doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatdodekahydrat
Natriumcitrat
Bensalkoniumklorid
Natriumhydroxid/saltsyra (för justering av pH)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.
Kassera 28 dagar efter öppnande.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml-flaska av lågdensitetspolyeten (LDPE) med en droppspets av LDPE och ett skruvlock av högdensitetspolyeten (HDPE).
Förpackningsstorlekar: 1 flaska innehållande 5 ml

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använda antibiotika och kvarvarande lösning från antibiotika samt material som använts för administrering ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37030

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

16.7.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.3.2022