

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ducressa 1 mg/ml + 5 mg/ml, øyedråper, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml øyedråper, oppløsning, inneholder deksametasonnatriumfosfat tilsvarende 1 mg deksametason og levofloksacinhemihydrat tilsvarende 5 mg levofloksacin.

1 dråpe (cirka 30 mikroliter) inneholder cirka 0,03 mg deksametason og 0,150 mg levofloksacin.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

1 ml øyedråper, oppløsning inneholder 0,05 mg benzalkoniumklorid, og 1 dråpe inneholder cirka 0,0015 mg benzalkoniumklorid.

1 ml øyedråper, oppløsning inneholder 4,01 mg fosfater, og 1 dråpe inneholder 0,12 mg fosfater.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, oppløsning (øyedråper).

En klar, grønngul oppløsning som er praktisk talt fri for partikler og som har en pH på 7,0–7,4 og en osmolalitet på 270–330 mOsm/kg. Dråpene som kommer ut er klare og fargeløse.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ducressa øyedråper, oppløsning er indisert til forebygging og behandling av inflammasjon og til forebygging av infeksjon i forbindelse med kataraktkirurgi hos voksne.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Etter kirurgi inndryppes 1 dråpe i konjunktivalsekken hver 6. time. Behandlingsvarigheten er 7 dager. Det må passes på at behandlingen ikke avsluttes for tidlig.

Hvis en dose glemmes, skal behandlingen fortsette ved neste planlagte dose.

Det anbefales å undersøke om pasienten trenger å fortsette med øyedråper med kortikosteroid etter 1 ukes behandling med Ducressa øyedråper. Varigheten av behandlingen kan være avhengig av pasientens risikofaktorer og utfallet av operasjonen og må fastsettes av legen på bakgrunn av funn fra spaltelampemikroskopi samt klinisk alvorlighetsgrad. Oppfølgende behandling med steroid-øyedråper bør vanligvis ikke overskride 2 uker. Det må imidlertid passes på at behandlingen ikke avsluttes for tidlig.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Ducressa hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Ducressa er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år.

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter.

Bruk ved nedsatt nyre-/leverfunksjon

Ducressa er ikke studert hos pasienter med nedsatt nyre-/leverfunksjon, og Ducressa skal derfor brukes med forsiktighet hos slike pasienter.

Administrasjonsmåte

Okulær bruk.

1 dråpe administreres i ytre øyevinkel samtidig som det presses på indre øyevinkel for å hindre at dråpene dreneres bort.

Pasientene skal informeres om å vaske hendene før bruk og å ikke la tuppen på dråpeflasken komme i kontakt med øyet eller området rundt, fordi det kan skade øyet.

Pasientene skal også informeres om at øyeoppløsninger som ikke håndteres korrekt, kan bli forurenset med vanlige bakterier som kan forårsake øyeinfeksjoner. Bruk av forurensede oppløsninger kan forårsake alvorlig øyeskade og påfølgende synstap.

Nasolakrimal okklusjon ved sammenpressing av tårekanalene kan redusere systemisk absorpsjon. Dersom pasienten også bruker andre øyedråper, skal inndrypping skje med 15 minutters mellomrom.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet levofloksacin, eller andre kinoloner, deksametason, eller andre steroider, eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Herpes simplex-keratitt, varicella og andre virussykdommer i hornhinnen og bindehinnen.
- Mykobakterielle øyeinfeksjoner som er forårsaket av, men ikke begrenset, til syrefaste bakterier som *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* og *Mycobacterium avium*.
- Soppinfeksjon i øyestrukturer.
- Ubehandlet purulent øyeinfeksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Effekter på øyet

Ducressa er kun til okulær bruk. Ducressa skal ikke injiseres subkonjunktivalt. Oppløsningen skal ikke innføres direkte i øyets fremre kammer.

Langvarig bruk kan indusere antibiotikaresistens med resulterende overvekst av ikke-følsomme organismer, inklusive sopp. Dersom det oppstår infeksjon, skal behandlingen seponeres og alternativ behandling igangsettes. Når det anses som klinisk nødvendig, skal pasienten undersøkes ved bruk av forstørrende hjelpemidler, f.eks. spaltelampebiomikroskopi, samt fluoresceinfarging når det er hensiktsmessig.

Langvarig bruk av topiske oftalmiske kortikosteroider kan føre til okulær hypertensjon/glaukom, men dette er usannsynlig når Ducressa blir brukt i den anbefalte behandlingsperioden (7 dager). Det anbefales i alle tilfeller at det intraokulære trykket sjekkes regelmessig. Risikoen for kortikosteroidindusert økning av det intraokulære trykket er høyere hos predisponerte pasienter (f.eks. diabetikere).

Synsforstyrrelser kan forekomme i forbindelse med bruk av systemiske og topiske kortikosteroider. Dersom en pasient har symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, bør pasienten henvises til en øyelege for undersøkelse med tanke på mulige årsaker relatert til komplikasjoner etter kataraktkirurgi, utvikling av glaukom eller sjeldne sykdommer som sentral serøs korioretinopati (CSCR), som har vært rapportert etter bruk av systemiske og topiske kortikosteroider. Topiske oftalmiske kortikosteroider kan forsinke tilhelingen av sår på hornhinnen. Det er kjent at også topiske okulære NSAIDs kan forsinke tilhelingen. Samtidig bruk av topiske okulære NSAIDs og steroider kan øke risikoen for tilhelingsproblemer.

Ved sykdommer som forårsaker fortynning av hornhinnen eller sklera, har det forekommet perforasjon ved bruk av topiske kortikosteroider.

Systemiske effekter

Fluorkinoloner har vært forbundet med overfølsomhetsreaksjoner, også etter en enkeltdose. Hvis det oppstår en allergisk reaksjon på levofloksacin, skal legemidlet seponeres.

Senebetennelse og seneruptur kan forekomme ved bruk av systemiske fluorkinoloner, inkludert levofloksacin, spesielt hos eldre og pasienter som samtidig behandles med kortikosteroider. Det må derfor utvises forsiktighet, og behandling med Ducressa bør seponeres ved første tegn på senebetennelse (se pkt. 4.8).

Cushings syndrom og/eller binyresuppresjon forbundet med systemisk absorpsjon av okulært deksametason kan forekomme etter intensiv eller langvarig kontinuerlig behandling av predisponerte pasienter, inkludert barn og pasienter som behandles med CYP3A4-hemmere (inkludert ritonavir og kobicistat). I slike tilfeller bør ikke behandlingen seponeres for brått, men trappes ned gradvis.

Effekter på immunsystemet

Langvarig bruk (vanligvis observert i løpet av de 2 første behandlingsukene) kan også føre til sekundære øyeinfeksjoner (bakterier, virus eller sopp) på grunn av undertrykket vertsrespons eller forsinket tilheling. Topiske okulære kortikosteroider kan dessuten indusere, forverre eller maskere tegn og symptomer på øyeinfeksjoner som er forårsaket av opportunistiske mikroorganismer. Det er begrenset forekomst av disse tilstandene ved kortvarig kortikosteroidbehandling, som den som er foreslått for Ducressa.

Hjelpestoffer

Benzalkoniumklorid

Benzalkoniumklorid er rapportert å forårsake øyeirritasjon, symptomer på tørre øyne og kan påvirke tårefilmen og hornhinnen. Benzalkoniumklorid skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med tørre øyne og pasienter der det er risiko for sykdom på hornhinnen. Pasienter bør følges opp regelmessig ved langvarig bruk.

Etter kataraktkirurgi bør pasienten ikke bruke kontaktlinser under behandlingen med Ducressa.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Siden den maksimale plasmakonsentrasjonen av levofloksacin og deksametason etter okulær administrering er minst 1000 ganger lavere enn det som er rapportert etter orale standarddoser, er det ikke sannsynlig med klinisk relevante interaksjoner med andre legemidler til systemisk bruk.

Samtidig bruk av probenecid, cimetidin eller ciklosporin og levofloksacin endret noen av de farmakokinetiske parametrene for levofloksacin, men ikke i klinisk signifikant grad.

Samtidig bruk av topiske steroider og topiske NSAIDs kan øke risikoen for problemer med tilheling av hornhinnen.

CYP3A4-hemmere (blant annet ritonavir og kobicistat) kan redusere clearance av deksametason og føre til økte effekter. Kombinasjonen bør unngås såfremt ikke nytten oppveier den økte risikoen for bivirkninger av systemiske kortikosteroider. Hvis kombinasjonen brukes, skal pasienten overvåkes med tanke på effekter av systemiske kortikosteroider.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av deksametason og levofloksacin hos gravide kvinner. Kortikosteroider passerer placentabarrieren. Langvarig eller gjentatt bruk av kortikosteroider under svangerskap har vært forbundet med økt risiko for intrauterin veksthemming, lavere fødselsvekt samt risiko for høyt blodtrykk, karsykdommer og insulinresistens i voksen alder. Spedbarn av mødre som har fått betydelige doser kortikosteroider under svangerskapet, bør observeres nøye med tanke på

hypoadrenalisme. Dyrestudier på kortikosteroider har vist reproduksjonstoksisitet og teratogene effekter (inklusive ganespalte; se pkt. 5.3).

Siden en relevant eksponering for systemisk kortikosteroid ikke kan utelukkes etter okulær administrering, anbefales ikke behandling med Ducressa under graviditet, spesielt ikke under første trimester av graviditeten, og det skal bare skje etter en grundig nytte/risikovurdering.

Amming

Systemiske kortikosteroider og levofloksacin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det er ingen tilgjengelige data på hvorvidt det blir utskilt så mye deksametason i morsmelk hos mennesker at det kan føre til klinisk relevante effekter på spedbarnet. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Ducressa skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Systemisk administrerte kortikosteroider kan svekke menns og kvinners fertilitet ved å påvirke hormonsekresjonen fra hypothalamus og hypofysen samt gametogenesen i testikler og eggstokker. Det er ikke kjent hvorvidt deksametason svekker fertiliteten hos mennesker etter okulær bruk.

Levofloksacin forårsaket ikke svekket fertilitet hos rotter ved eksponeringer som var betydelig høyere enn maksimal eksponering hos mennesker etter okulær administrering.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

I likhet med alle andre øyedråper kan midlertidig tåkesyn eller andre synsforstyrrelser påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hvis tåkesyn forekommer, må pasienten vente med å kjøre bil og bruke maskiner til synet er klart igjen.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier har 438 pasienter blitt behandlet med Ducressa. Det forekom ingen alvorlige bivirkninger. De vanligst rapporterte ikke-alvorlige bivirkningene er øyeirritasjon, okulær hypertensjon og hodepine.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger har vært rapportert i forbindelse med Ducressa i kliniske studier som inkluderte pasienter som hadde gjennomgått kataraktkirurgi (innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter avtakende frekvens).

Frekvensen av mulige bivirkninger er listet opp nedenfor på følgende måte:

svært vanlige	$\geq 1/10$
vanlige	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
mindre vanlige	$\geq 1/1000$ til $< 1/100$
sjeldne	$\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$
svært sjeldne	$\leq 1/10\ 000$
ikke kjent	Frekvensen kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

Ducressa (kombinasjon av levofloksacin og deksametason)

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	Hodepine, dysgeusi
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Øyeirritasjon, unormal fornemmelse i øyet, okulær hypertensjon

Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Pruritus
Undersøkelser	Mindre vanlige	Økt intraokulært trykk (*)
(*) > 6 mmHg, som betyr signifikant økt intraokulært trykk		

Bivirkninger som har vært observert ved bruk av hvert av de oftalmiske virkestoffene (levofloksacin eller deksametason) og som også kan forekomme med Ducressa, er listet opp nedenfor:

Levofloksacin

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Ekstraokulære allergiske reaksjoner, inklusive utslett
	Svært sjeldne	Anafylakse
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	Hodepine
Øyesykdommer	Vanlige	Svie i øyet, nedsatt syn og slimtråder
	Mindre vanlige	Sammenklistrede øyelokk, kemose, konjunktival papillær reaksjon, øyelokksødem, ubehag i øyet, kløe i øyet, smerte i øyet, konjunktival hyperemi, konjunktivale follikler, tørrhet i øyet, øyelokkserytem og lysfølsomhet
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Rhinitt
	Svært sjeldne	Strupeødem

Deksametason

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Øyesykdommer	Svært vanlige	Økt intraokulært trykk*
	Vanlige	Ubehag*, irritasjon*, svie*, stikking*, kløe* og tåkesyn*
	Mindre vanlige	Allergiske reaksjoner og overfølsomhetsreaksjoner, forsinket tilheling av sår, katarakt i bakre kapsel*, opportunistiske infeksjoner, glaukom*
	Svært sjeldne	Konjunktivitt, mydriase, ptose, kortikosteroidindusert uveitt, forkalkninger i hornhinnen, krystallinsk keratopati, endringer i hornhinnens tykkelse*, hornhinneødem, hornhinnesår og hornhinneperforasjon
Hud- og underhudssykdommer	Svært sjeldne	Ansiktsødem
Endokrine sykdommer	Ikke kjent	Cushings syndrom, binyresuppressjon
* se avsnittet Beskrivelse av utvalgte bivirkninger		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Økt intraokulært trykk

Økt intraokulært trykk og glaukom kan forekomme. Langvarig bruk av kortikosteroider kan føre til okulær hypertensjon/glaukom (spesielt hos pasienter som tidligere har hatt økt intraokulært trykk induisert av steroider, eller hos pasienter med preeksisterende høyt intraokulært trykk eller glaukom). Barn og eldre pasienter kan være spesielt følsomme for steroidindusert økt intraokulært trykk (se pkt. 4.4). Dessuten er diabetikere mer utsatt for å utvikle subkapsulært katarakt etter langvarig topisk steroidadministrering.

Bivirkninger etter prosedyrer

Øyesykdommer (f.eks. hornhinneødem, øyeirritasjon, unormal fornemmelse i øyet, økt tåreflod, astenopi, hornhinnesykdom, tørre øyne, øyesmerter, ubehag i øyet, uveitt, tåkesyn, visuell lyshet, konjunktivitt) og kvalme har vært rapportert i kliniske studier. Disse bivirkningene er vanligvis lette og forbigående og anses å være relatert til selve kataraktoperasjonen.

Mulige bivirkninger relatert til hornhinnen

Ved sykdommer som forårsaker fortynning av hornhinnen, har topisk bruk av steroider i noen tilfeller ført til perforasjon av hornhinnen (se pkt. 4.4).

Det er rapportert tilfeller med forkalkninger på hornhinnen i forbindelse med bruk av øyedråper som inneholder fosfat. Hos noen pasienter har dette forårsaket betydelige skader på hornhinnen.

Andre bivirkninger som har vært observert ved langvarig bruk av virkestoffet levofloksacin og som muligens også kan forekomme med Ducressa

Hos pasienter som bruker systemiske fluorkinoloner, har det vært rapportert seneruptur i skulder, hånd, akilles og andre sener, som krevde operasjon eller som resulterte i langvarig funksjonsnedsettelse. Studier og erfaring etter markedsføring av systemiske kinoloner tyder på at pasienter som får kortikosteroider, spesielt geriatiske pasienter, har økt risiko for slike senerupturer, spesielt sener under høy belastning, inklusive akillessenen (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Den totale mengden levofloksacin og deksametason-21-fosfat i en flaske med Ducressa, er for liten til å indusere toksiske effekter etter utilsiktet inntak.

Ved eventuell topisk overdosering skal behandlingen stanses. Ved eventuell langvarig irritasjon bør øyet/øynene skylles med sterilt vann.

Symptomatologien etter utilsiktet inntak er ikke kjent. Legen kan vurdere ventrikkeltømming eller emese.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinflammatoriske midler og antiinfektiva i kombinasjon, kortikosteroider og antiinfektiva i kombinasjon, ATC-kode: S01C A01

Ducressa er en fastdose-kombinasjon av to virkestoffer: levofloksacin og deksametason.

Levofloksacin:

Virkningsmekanisme

Levofloksacin, den aktive L-isomeren av ofloksacin, er et antibakterielt fluorkinolon som hemmer bakterielle type II topoisomeraser – DNA-gyrase og topoisomerase IV. Levofloksacin påvirker primært DNA-gyrase i gramnegative bakterier og topoisomerase IV i grampositive bakterier. Aktivitetsspekteret overfor okulære patogener omfatter aerobe grampositive mikroorganismer (f.eks. *S. aureus* MSSA, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, streptokokker i viridansgruppen), aerobe gramnegative bakterier (f.eks. *E. coli*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa* koloniisolater), andre organismer (f.eks. *Chlamydia trachomatis*).

Resistensmekanismer

Bakteriell resistens overfor levofloksacin kan utvikles primært via to hovedmekanismer; reduksjon av den intrabakterielle konsentrasjonen av et legemiddel eller endringer av målenzymene til et legemiddel. Endringer av målsted skyldes mutasjoner i kromosomgenene som koder for DNA-gyrase (gyrA og gyrB) og topoisomerase IV (parC og parE; grlA og grlB i *Staphylococcus aureus*). Resistens på grunn av lav intrabakteriell legemiddelkonsentrasjon kan enten skyldes endrede poriner i yttermembranen (OmpF) som fører til redusert inntrenging av fluorkinoloner i gramnegative bakterier, eller skyldes efflukspumper. Effluksmediert resistens har vært observert hos pneumokokker (PmrA), stafylokokker (NorA), anaerobere og gramnegative bakterier. Dessuten har plasmidmediert resistens overfor kinoloner (bestemt av qnr-genet) vært rapportert hos *Klebsiella pneumoniae* og *E. coli*.

Kryssresistens

Det kan forekomme kryssresistens mellom fluorkinoloner. Enkeltmutasjoner fører ikke nødvendigvis til klinisk resistens, men flere mutasjoner fører vanligvis til klinisk resistens overfor alle legemidler i fluorkinolonklassen. Endrede poriner i yttermembranen samt efflukssystemer kan gi bredspektret substratspesifisitet og kan føre til multiresistens overfor flere klasser av antibakterielle midler.

Fortolkende kriterier for følsomhetstesting

Det finnes ingen fortolkende kriterier.

Deksametason:

Virkningsmekanisme

Kortikosteroider undertrykker i likhet med deksametason, adhesjonsmolekyler i vaskulære endotelceller, cyklooksigenase I eller II, samt cytokinekspresjon. Denne mekanismen fører til redusert ekspresjon av proinflammatoriske mediatorer og undertrykking av sirkulerende leukocyters adhesjon til vaskulært endotel, og dette hindrer leukocytenes migrering inn i betent øyevev. Deksametason har uttalt antiinflammatorisk aktivitet, men mindre mineralokortikoid aktivitet enn visse andre steroider. Det er et av de mest potente antiinflammatoriske midlene.

Klinisk effekt

Effekten av Ducressa har vært undersøkt i en kontrollert studie for å evaluere om Ducressa er non-inferior i forhold til en standardbehandling med en kommersiell formulering av tobramycin (0,3 %) og deksametason (0,1 %) øyedråper til forebygging og behandling av inflammasjon samt forebygging av infeksjon forbundet med kataraktkirurgi hos voksne. Utprøver som evaluerte studieparametrene var blindet med hensyn til pasientenes behandling. Pasienter som hadde gjennomgått kataraktkirurgi uten komplikasjoner, fikk Ducressa øyedråper, 1 dråpe 4 ganger daglig i 7 dager, fulgt av deksametason 0,1 % øyedråper, 1 dråpe 4 ganger daglig, i ytterligere 7 dager, eller referansen tobramycin + deksametason øyedråper, 1 dråpe 4 ganger daglig i 14 dager.

Effektdata var tilgjengelig for 395 pasienter som fikk Ducressa og 393 pasienter som fikk referanselegemidlet etter kataraktkirurgi. Etter 14 dagers behandling var andelen pasienter uten tegn på inflammasjon (primært endepunkt i studien) i gruppen på Ducressa fulgt av deksametason 95,19 %, mot 94,91 % i gruppen på tobramycin + deksametason. Forskjellen mellom de to andelene var 0,0028 (95 % KI: [-0,0275; 0,0331]), noe som viser at utprøvningslegemidlet er non-inferior i forhold til referansebehandlingen. I løpet av studien ble det ikke rapportert tilfeller av endoftalmitt i noen av gruppene. I Ducressaarmen var det ingen tegn på inflammasjon i fremre kammer hos 73,16 % av pasientene på dag 4 og hos 85,57 % av pasientene på dag 8 etter kirurgi. I tobramycin + deksametasonarmen var det ingen tegn på inflammasjon i fremre kammer hos 76,84 % av pasientene på dag 4 og hos 86,77 % av pasientene på dag 8. I Ducressaarmen var det ingen konjunktival hyperemi

hos 85,75 % av pasientene på dag 4, mot 82,19 % i tobramycin + deksametasonarmen. Sikkerhetsprofilen var omtrent den samme i begge grupper.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Ducressa i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av inflammasjon og forebygging av infeksjon forbundet med kataraktkirurgi (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Okulær inndrypping av Ducressa fører til absorpsjon av begge virkestoffer i øyevev og, i en mye lavere grad, til systemisk sirkulasjon.

Etter inndrypping i kaninøyne økte plasmakonsentrasjonen av levofloksacin med dosen etter både enkeltdose og gjentatt administrering. Det blir målt lave nivåer av deksametasonnatriumfosfat i plasma. Deksametasonnatriumfosfat blir raskt metabolisert *in vivo* til deksametason, som er den aktive metabolitten. Eksponeringen for deksametason øker med dosen, og etter gjentatte doser ses en liten akkumulering av både levofloksacin og deksametason. I øyevev (kammervann, hornhinne og bindehinne) er nivået av både levofloksacin og deksametason høyere enn maksimalt plasmanivå etter enkeltdose og gjentatte doser. Etter 28 dagers behandling er nivået av levofloksacin og deksametason i øyevev henholdsvis 50 til 100 ganger høyere og 3 til 4 ganger høyere enn C_{max} i plasma.

Etthundreogtjuefem pasienter som hadde gjennomgått kataraktkirurgi, ble randomisert til 3 grupper: levofloksacin, deksametason og Ducressa. 1 dråpe av hvert legemiddel ble administrert 90 og 60 minutter før limbal paracentese. Gjennomsnittlig observert konsentrasjon av levofloksacin var 711,899 ng/ml (95 % KI: 595,538; 828,260) i Ducressagruppen, mot 777,307 ng/ml (95 % KI: 617,220; 937,394) når levofloksacin ble administrert alene. Konsentrasjonen av levofloksacin i kammervann er godt over minste hemmende konsentrasjon for okulære patogener innenfor levofloksacins aktivitetsspekter.

Når Ducressa ble administrert ble det oppnådd en konsentrasjon av deksametason i kammervann på 11,774 ng/ml (95 % KI: 9,812; 13,736) mot 16,483 ng/ml (95 % KI: 13,736; 18,838) når deksametason ble administrert alene.

Både levofloksacin og deksametason blir eliminert via urinen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier med gjentatt okulær dosering av fastdosekombinasjonen av levofloksacin/deksametason til kaniner i opptil 28 dager, viste systemiske toksisiteter som kunne tilskrives økte farmakologiske effekter av deksametason (fokal rørcellenekrose og glomerulopati med nekrose og/eller hyalinavsetninger i nyrer, leverhypertrofi med intracellulære hyalininkluderinger og enkeltcellenekrose, atrofi i binyrebarken og redusert antall lymfocytter på grunn av atrofi i milt, thymus og lymfekjertler).

Slike effekter ble bare observert ved cirka 3 ganger høyere eksponering enn det som blir oppnådd ved maksimal anbefalt okulær dose til mennesker, og dette indikerer liten klinisk relevans.

I dyrestudier er det vist at gyrasehemmere forårsaker vekstforstyrrelser i vekt bærende ledd. I likhet med andre fluorkinoloner medførte levofloksacin effekter på brusk (blærer og hulrom) hos rotter og hunder etter høye orale doser.

Gentoksisitet og karsinogenitet

Deksametason og levofloksacin viste ikke klinisk relevant gentoksisitet eller karsinogenitet.

Reproduksjonstoksisitet

Levofloksacin påvirket ikke fertiliteten hos dyr. Det ga imidlertid svekket embryoføtal utvikling, men kun ved eksponeringer som var betydelig høyere enn det som blir oppnådd ved anbefalt okulær terapeutisk dose hos mennesker. Topisk og systemisk administrering av deksametason svekket hanners og hunners fertilitet og induserte teratogene effekter, inkludert ganespalte, intrauterin veksthemming og fosterdød. Peri- og postnatal toksisitet av deksametason ble også observert.

Fototoksisk potensial

Studier med mus som fikk både orale og intravenøse doser, viste at levofloksacin har fototoksisk aktivitet bare ved svært høye doser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatdodekahydrat
Natriumsitrat
Benzalkoniumklorid
Natriumhydroksid/saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.
Kastes innen 28 dager etter anbrudd.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml flaske av polyetylen med lav tetthet (LDPE), som har dråpeinnsats av LDPE og skrukork av polyetylen med høy tetthet (HDPE).
Pakningsstørrelser: 1 flaske med 5 ml

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt antibiotikum eller rester av antibiotikaoppløsning samt materialer brukt til administrering bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-12849

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. juli 2020

10. OPPDATERINGSDATO

15.06.2022