

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ducessa 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. LÄKEMEDELFORM

Ögondroppar, lösning (ögondroppar).

En klar, 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

Ducessa 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 administreringssätt

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 Ducessa 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 Ducessa för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Ducressa 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 simplexkeratit, 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 subkonjunktivalt. 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).

Synrubbingar kan rapporteras vid användning av systemiska och lokala kortikosteroider. Om en patient uppvisar symtom som dimsyn eller andra synrubbingar 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 Ducressa 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 symptom på ögoninfektioner som orsakas av opportunistiska mikroorganismer. Förekomsten av dessa tillstånd är begränsad vid kortvarig kortikosteroidbehandling, såsom den behandling som rekommenderas för Ducressa.

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 Ducressa.

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 gompalt, 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	≤ 1/10 000
ingen känd frekvens	Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data

Ducressa (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 Ducressa:

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, ögonlocksserytem och fotofobi
Andningsvägar, bröstkorg 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, pupilldilatation, 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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

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 ytermembranet (*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 ytermembranet 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. Behandlingstilldelningen var blindad för prövaren 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.

Pediatrik 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 (kamarvatten, 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 kamarvattnet ligger långt över de minsta inhiberande koncentrationerna för de okulära patogenerna i levofloxacins aktivitetsspektrum.

När Ducressa administrerades nådde dexametasonkoncentrationerna i kamarvattnet 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 lymfknotor). Dessa effekter observerades endast vid exponeringar som var ungefär 3 gånger högre än dem som uppnått 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 uppnått 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 gomsplatt, 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 destruktions

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

59116

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2020-07-14/2025-05-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-05-28