

 31. august 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ducressa, øjendråber, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

31609

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ducressa

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En ml øjendråber, opløsning indeholder dexamethasonnatriumphosphat svarende til 1 mg dexamethason og levofloxacinhemihydrat svarende til 5 mg levofloxacin.

En dråbe (ca. 30 mikroliter) indeholder ca. 0,03 mg dexamethason og 0,150 mg levofloxacin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

En ml øjendråber, opløsning indeholder 0,05 mg benzalkoniumchlorid og en dråbe indeholder ca. 0,0015 mg benzalkoniumchlorid.

En ml øjendråber, opløsning indeholder 4,01 mg phosphater og en dråbe indeholder 0,12 mg phosphater.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning (øjendråber)

En klar, grøn‑gullig opløsning, der er stort set fri for partikler, med en pH-værdi på 7,0‑7,4 og en osmolalitet på 270-330 mOsm/Kg. Dråberne forekommer klare og farveløse, når de dryppes ud.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Ducressa øjendråber, opløsning er indiceret til forebyggelse og behandling af inflammation og til forebyggelse af infektion i forbindelse med kataraktoperation hos voksne.

Der skal tages hensyn til de officielle retningslinjer for korrekt anvendelse af antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

En dråbe inddryppes i konjunktivalsækken hver 6. time efter operation. Behandlingsvarigheden er 7 dage. Der skal sikres, at behandlingen ikke afbrydes, inden den er fuldført.

Hvis der springes en dosis over, skal behandlingen fortsætte som planlagt med den næste dosis.

Reevaluering af patienten med henblik på at vurdere behovet for at fortsætte behandlingen med kortikosteroidøjendråber som monoterapi anbefales efter fuldførelse af en uges behandling med Ducressa øjendråber. Varigheden af denne behandling kan afhænge af patientens risikofaktorer og resultatet af operationen og skal besluttes af lægen ud fra fundene ved spaltelampemikroskopi og afhængigt af sværhedsgraden af det kliniske billede. En opfølgende behandling med steroidøjendråber bør normalt ikke overstige 2 uger. Der skal imidlertid tages hensyn til, at behandlingen ikke afbrydes, inden den er fuldført.

*Pædiatrisk population*

Ducressas sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Ducressa bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter.

*Nedsat nyre-/leverfunktion*

Ducressa er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyre-/leverfunktion, og Ducressa bør derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Administration

Okulær anvendelse.

En dråbe inddryppes i den laterale øjenkrog, mens der lægges tryk på den mediale øjenkrog for at forhindre udsivning af dråberne.

Patienterne skal oplyses om, at de skal vaske hænder inden brugen og undgå, at beholderens spids kommer i kontakt med øjet eller de omgivende stukturer, eftersom dette kan forårsage skader på øjet.

Patienterne skal også oplyses om, at okulære opløsninger kan blive kontamineret med almindelige bakterier, der er kendt for at forårsage okulære infektioner, hvis de håndteres forkert. Der kan ske alvorlig skade på øjet og efterfølgende synstab, hvis der anvendes kontaminerede opløsninger.

Nasolakrimal okklusion ved sammenpresning af tårekanaler kan reducere systemisk absorption.

Hvis der gives samtidig behandling med andre øjendråber som opløsning, skal der være 15 minutter mellem inddrypningerne.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof levofloxacin eller over for andre quinoloner, dexamethason eller andre steroider, eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Herpes simplex keratitis, varicella og andre virale sygdomme i cornea og konjunktiva.
* Mykobakterielle infektioner i øjet forårsaget af, men ikke begrænset til, syrefaste bakterier, som f.eks. *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* eller *Mycobacterium avium*.
* Svampesygdomme i okulære strukturer.
* Ubehandlet purulent øjeninfektion.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Okulære virkninger

Ducressa er kun til okulær anvendelse. Ducressa må ikke injiceres subkonjunktivalt. Opløsningen må ikke indføres direkte ind i øjets forkammer.

Langvarig brug kan inducere antibiotikaresistens med efterfølgende overvækst af ikke-følsomme organismer, herunder svampe. Hvis der udvikles en infektion, skal behandlingen afbrydes og der skal anvendes alternativ behandling. Når det anses for nødvendigt ud fra den kliniske vurdering, skal patienten undersøges ved hjælp af mikroskopi, som f.eks. spaltelampebiomikroskopi og, hvis det anses for nødvendigt, ved fluoresceinfarvning.

Langvarig anvendelse af topiske oftalmiske kortikosteroider kan forårsage okulær hypertension/glaukom, men dette er usandsynligt, hvis Ducressa anvendes i den anbefalede behandlingsperiode (7 dage). I alle tilfælde er det tilrådeligt at kontrollere det intraokulære tryk hyppigt. Risikoen for et forhøjet kortikosteroidinduceret intraokulært tryk er forøget hos prædisponerede patienter (ved f.eks. diabetes).

Synsforstyrrelser rapporteres muligvis under systemisk og topisk anvendelse af kortikosteroider. Hvis en patient har symptomer, som f.eks. sløret syn eller andre synsforstyrrelser, skal det overvejes at henvise patienten til en speciallæge i oftamologi med henblik på vurdering af mulige årsager, der kan være relateret til komplikationer i forbindelse med kataraktoperation, udvikling af glaukom eller sjældne sygdomme, såsom central serøs chorioretinopati (CSCR), der er blevet rapporteret efter brug af systemiske og topiske kortikosteroider.

Topiske oftalmiske kortikosteroider kan gøre sårheling i cornea langsommere. Topiske okulære NSAID’er kan også gøre helingen langsommere forsinke helingen. Samtidig anvendelse af topiske okulære NSAID’er og steroider kan øge potentialet for, at der opstår helingsproblemer.

For de sygdomme, der forårsager fortynding af cornea eller sclera, er der observeret perforationer under brug af topiske kortikosteroider.

Systemisk virkning

Fluorquinoloner er blevet forbundet med overfølsomhedsreaktioner, selv efter en enkelt dosis. Hvis der opstår en allergisk reaktion over for levofloxacin, skal lægemidlet seponeres.

Senebetændelse og -brud kan forekomme ved systemisk fluoroquinolonbehandling, herunder med levofloxacin, især hos ældre patienter og patienter, der samtidig behandles med kortikosteroider. Derfor skal der udvises forsigtighed, og behandlingen med Ducressa skal seponeres ved de første tegn på senebetændelse (se pkt. 4.8).

Cushings syndrom og/eller adrenal suppression forbundet med systemisk absorption af oftalmisk dexamethason kan forekomme efter intensiv eller langvarig kontinuerlig behandling hos prædisponerede patienter, herunder børn og patienter, som behandles med CYP3A4-hæmmere (herunder ritonavir og cobicistat). I disse tilfælde bør behandlingen seponeres gradvist.

Virkning på immunsystemet

Langvarig anvendelse (generelt observeret inden for 2 uger efter behandlingsstart) kan også resultere i sekundære okulære infektioner (bakterier, virus eller svampe) på grund af suppression af værtsresponset eller forsinkelse af helingen. Derudover kan topiske okulære kortikosteroider fremkalde, forværre eller maskere tegn og symptomer på øjeninfektioner forårsaget af opportunistiske mikroorganismer. Forekomsten af disse tilstande er begrænset ved kortvarig behandling med kortikosteroider som den behandling, der foreslås med Ducressa.

Hjælpestoffer

*Benzalkoniumchlorid*

Det er blevet rapporteret, at benzalkoniumchlorid kan forårsage øjenirritation, symptomer på tørre øjne og kan påvirke tårefilmen og corneaoverfladen. Skal anvendes med forsigtighed hos patienter med tørre øjne og hos patienter, hvor cornea kan være kompromitteret. Patienter skal overvåges ved langvarig anvendelse.

Efter en kataraktoperation må patienter ikke bære kontaktlinser under hele behandlingsperioden med Ducressa.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Eftersom maksimale plasmakoncentrationer af levofloxacin og dexamethason efter okulær administration er mindst 1.000 gange lavere end dem, der er rapporteret efter orale standarddoser, er det usandsynligt, at interaktioner med andre produkter til systemisk anvendelse er klinisk relevant.

Samtidig anvendelse af probenecid, cimetidin eller ciclosporin i kombination med levofloxacin ændrede visse farmakokinetiske parametre for levofloxacin, men ikke i en grad der var klinisk signifikant.

Samtidig anvendelse af topiske steroider og topiske NSAID’er kan øge muligheden for problemer med heling af cornea.

CYP3A4-hæmmere (herunder ritonavir og cobicistat) kan nedsætte clearance af dexamethason og dermed resultere i øgede virkninger. Kombinationen bør undgås, medmindre fordelen opvejer den øgede risiko for systemiske bivirkninger af kortikosteroider. I så tilfælde, bør patienterne overvåges for systemiske virkninger af kortikosteroider.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af dexamethason og levofloxacin til gravide kvinder. Kortikosteroider kan passere placenta. Langvarig eller gentagen anvendelse af kortikosteroider under graviditet har været forbundet med en øget risiko for intrauterin væksthæmning, lavere fødselsvægt og risiko for forhøjet blodtryk, vaskulære sygdomme og insulinresistens i voksenlivet. Spædbørn født af mødre, der har modtaget betydelige doser kortikosteroider under graviditeten, skal observeres nøje for tegn på hypoadrenalisme. Dyrestudier med kortikosteroider har påvist reproduktionstoksicitet og teratogen virkning (herunder ganespalte, se pkt. 5.3).

Eftersom en relevant systemisk kortikosteroideksponering ikke kan udelukkes efter okulær administration, anbefales behandling med Ducressa ikke under graviditet, og især i de første tre måneder bør behandling kun gives efter en grundig vurdering af fordele og ulemper.

Amning

Systemiske kortikosteroider og levofloxacin udskilles i human mælk. Det foreligger ingen data, der viser om relevante mængder af dexamethason overføres til human mælk og om det kan medføre kliniske virkninger hos spædbarnet. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Ducressa seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Systemisk administrerede kortikosteroider kan forringe mænds og kvinders fertilitet ved at påvirke hormonel sekretion fra hypothalamus og hypofysen samt gametogenesen i testikler og ovarier. Det vides ikke, om dexamethason forringer human fertilitet efter okulær anvendelse.

Levofloxacin forårsagede ingen forringelse af fertiliteten hos rotter ved eksponering, der ligger betydeligt over den maksimale eksponering for mennesker efter okulær administration.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Som med alle slags øjendråber kan midlertidigt sløret syn eller andre synsforstyrrelser påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis der opstår sløret syn, skal patienten vente med at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil synet har normaliseret sig.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I kliniske studier er 438 patienter blevet behandlet med Ducressa. Der forekom ingen alvorlige bivirkninger. De hyppigst rapporterede ikke-alvorlige bivirkninger er øjenirritation, okulær hypertension og hovedpine.

Skema over bivirkninger

De følgende bivirkninger er blevet rapporteret med Ducressa under kliniske studier, der indskrev patienter efter kataraktoperation, (inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkninger præsenteret i rækkefølge efter faldende hyppighed).

Hyppigheden af mulige bivirkninger, der er anført herunder, er defineret på følgende måde:

|  |  |
| --- | --- |
| meget almindelig | ≥1/10 |
| almindelig | ≥1/100 til <1/10 |
| ikke almindelig | ≥1/1.000 til <1/100 |
| sjælden | ≥1/10.000 til <1/1.000 |
| meget sjælden | ≤1/10.000 |
| ikke kendt | Hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data |

**Ducressa (kombination af levofloxacin/dexamethason)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| Nervesystemet | Ikke almindelig | Hovedpine, dysgeusi. |
| Øjne | Ikke almindelig | Øjenirritation, unormal fornemmelse i øjet, okulær hypertension. |
| Hud og subkutane væv | Ikke almindelig | Pruritus. |
| Undersøgelser | Ikke almindelig | Forhøjet intraokulært tryk. (\*) |
| (\*) > 6 mmHg betyder, at det intraokulære tryk er signifikant forhøjet |

Bivirkninger, der er set i forbindelse med et af de aktive oftalmiske stoffer (levofloxacin eller dexamethason) og muligvis kan forekomme ved anvendelse af Ducressa, er anført nedenfor:

**Levofloxacin**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| Immunsystemet | Sjælden | Ekstraokulære allergiske reaktioner, herunder hududslæt.  |
| Meget sjælden | Anafylaksi. |
| Nervesystemet  | Ikke almindelig | Hovedpine. |
| Øjne  | Almindelig | Svien i øjnene, nedsat syn og sekretudskillelse. |
| Ikke almindelig | Øjenlågsmattering, chemosis, konjunktival papillærreaktion, øjenlågsødem, ubehag i øjne, øjenkløe, øjensmerter, konjunktival hyperæmi, konjunktivale follikler, tørre øjne, øjenlågserytem og fotofobi. |
| Luftveje, thorax og mediastinum  | Ikke almindelig  | Rhinitis. |
| Meget sjælden  | Larynxødem. |

**Dexamethason**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| Øjne | Meget almindelig | Forhøjet intraokulært tryk.\* |
| Almindelig | Ubehag\*, irritation\*, brændende fornemmelse\*, stikkende fornemmelse\*, kløe\* og sløret syn.\* |
| Ikke almindelig | Allergiske reaktioner og overfølsomhedsreaktioner, forsinket sårheling, posterior kapselkatarakt\*, opportunistiske infektioner, glaukom.\* |
|  | Meget sjælden | Konjunktivitis, mydriasis, ptose, kortikosteroidinduceret uveitis, kalcification af cornea, krystallinsk keratopati, ændringer i corneas tykkelse\*, corneaødem, ulceration af cornea og corneaperforation. |
| Hud og subkutane væv | Meget sjælden | Ansigtsødem. |
| Det endokrine system | Ikke kendt | Cushings syndrom, adrenal suppression. |
| \*se afsnittet Beskrivelse af udvalgte bivirkninger  |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Forhøjet intraokulært tryk*

Der kan forekomme forhøjet intraokulært tryk (IOP) og glaukom. Langvarig brug af kortikosteroidbehandling kan resultere i okulær hypertension/glaukom (især for patienter med tidligere højt IOP induceret af steroider eller med allerede eksisterende højt IOP eller glaukom). Børn og ældre kan være særligt følsomme over for steroidinduceret stigning af IOP (se pkt. 4.4). Diabetikere har også en større sandsynlighed for at udvikle subkapsulær katarakt efter langvarig behandling med topiske steroider.

*Bivirkninger efter operation*

Okulære sygdomme (f.eks. corneaødem, øjenirritation, unormal fornemmelse i øjet, øget tåreflåd, asthenopi, corneasygdom, tørre øjne, øjensmerter, ubehag i øjnene, uveitis, sløret syn, lysglimt, konjunktivitis) og kvalme er rapporteret under kliniske studier. Disse reaktioner er normalt milde og forbigående og vurderes at være relateret til selve kataraktoperationen.

*Bivirkninger relateret til cornea*

Ved sygdomme, der forårsager fortynding af cornea, kan topisk anvendelse af steroider i visse tilfælde medføre corneaperforation (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret om meget sjældne tilfælde af forkalkning af cornea i forbindelse med brugen af phosphatholdige øjendråber hos nogle patienter med markant beskadiget cornea.

*Yderligere bivirkninger, der er observeret ved langvarig brug af det aktive stof levofloxacin, kan muligvis også forekomme ved behandling med Ducressa*

Der er rapporteret om seneruptur i skulder, hånd, akilles og i andre sener, som krævede kirurgisk intervention eller resulterede i længerevarende invaliditet hos patienter, der har fået systemiske fluorquinoloner. Studier og erfaring efter markedsføring med systemiske quinoloner indikerer, at risikoen for disse brud kan øges hos patienter, der får kortikosteroider, især geriatriske patienter samt i sener under høj belastning, herunder akillessenen (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Den samlede mængde levofloxacin og dexamethason 21-phosphat i et hætteglas med Ducressa er for lille til at kunne have en toksisk virkning efter fejlagtigt indtag.

I tilfælde af topisk overdosering skal behandlingen seponeres. I tilfælde af længerevarende irritation skal øjet/øjnene skylles med sterilt vand.

Symptomerne i forbindelse med utilsigtet indtag kendes ikke. Lægen kan overveje maveskylning eller emesis.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: S 01 CA 01. Antiinflammatorika og antiinfektiva i kombination, kortikosteroider og antiinfektiva i kombination.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Ducressa er en fast dosiskombination med to aktive stoffer: levofloxacin og dexamethason.

**Levofloxacin**

Virkningsmekanisme

Levofloxacin, den aktive L-isomer af ofloxacin, er et antibakterielt fluoroquinolonmiddel, som hæmmer type II-topoisomeraser hos bakterier – DNA-gyrase og topoisomerase IV. Levofloxacin målretter sig fortrinsvis mod DNA-gyrase i gramnegative bakterier og mod topoisomerase IV i grampositive bakterier. Spektrummet af aktivitet mod 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,* miljøisolater af *P. aeruginosa*) og andre organismer (f.eks. *Chlamydia trachomatis*).

Resistensmekanismer

Bakteriel resistens over for levofloxacin kan udvikles primært på grund af to hovedmekanismer, dvs. et fald i den intrabakterielle koncentration af et lægemiddel eller ændringer i et lægemiddels målenzymer. Ændring af målsted er resultatet af mutationer i de kromosomale gener, der koder for DNA-gyrase (gyrA og gyrB) og topoisomerase IV (parC og parE; grlA og grlB hos *Staphylococcus aureus*). Resistens på grund af lav intrabakteriel lægemiddelkoncentration stammer enten fra ændrede poriner i ydermembranen (OmpF), der fører til nedsat optagelse af fluorquinoloner i gramnegative bakterier eller fra effluxpumperne. Effluxmedieret resistens er beskrevet ved pneumokokker (PmrA), stafylokokker (NorA), anaerobe og gramnegative bakterier. Endelig er der rapporteret om plasmidmedieret resistens over for quinoloner (bestemt af qnr-genet) ved *Klebsiella pneumoniae* og ved *E. coli*.

Krydsresistens

Krydsresistens mellem fluorquinoloner kan forekomme. Enkeltstående mutationer resulterer ikke nødvendigvis i klinisk resistens, men flere mutationer resulterer generelt i klinisk resistens over for alle lægemidler i fluoroquinolonklassen. Ændrede poriner i ydermembranen og effluxsystemer kan have en bred substratspecificitet, der retter sig mod flere grupper antibakterielle lægemidler og fører til multiresistens.

Fortolkningskriterier for følsomhedstestning

Der findes ingen fortolkningskriterier.

**Dexamethason**

Virkningsmekanisme

Kortikosteroider, som f.eks. dexamethason, supprimerer vaskulære endotelcelleadhæsionsmolekyler, cyclooxygenase I eller II og cytokinekspression. Denne aktivitet kulminerer med en reduceret ekspression af proinflammatoriske mediatorer og supprimering af adhæsion af cirkulerende leukocytter til det vaskulære endotel, hvorved deres migration til betændt okulært væv forhindres. Dexamethason har udtalt antiinflammatorisk aktivitet med reduceret mineralokortikoid aktivitet sammenlignet med visse andre steroider og er et af de mest potente antiinflammatoriske midler.

Klinisk virkning og sikkerhed

Ducressas virkning er blevet undersøgt i et kontrolleret studie for at evaluere Ducressas noninferioritet *versus* en standardbehandling med en kommerciel formulering af tobramycin (0,3 %) og dexamethason (0,1 %) øjendråber til forebyggelse og behandling af inflammation og forebyggelse af infektion, der er forbundet med kataraktoperation hos voksne. Den investigator, som var ansvarlig for evaluering af studieparametrene, var blindet for behandlingsanvisningen. Patienter, der gennemførte kataraktoperation uden komplikationer, blev anvist til Ducressa øjendråber, 1 dråbe 4 gange daglig i 7 dage, efterfulgt af dexamethason 0,1 % øjendråber, 1 dråbe 4 gange daglig i yderligere 7 dage, eller fik tobramycin + dexamethason øjendråber, 1 dråbe 4 gange daglig i 14 dage.

Effektdata var tilgængelige for 395 patienter, der fik Ducressa og for 393 patienter, der fik referenceproduktet efter kataraktoperation. Efter 14 dages behandling var andelen af patienter uden tegn på inflammation (primært endepunkt for studiet) i Ducressa-gruppen efterfulgt af dexamethason-gruppen sammenlignet med tobramycin + dexamethason-gruppen henholdsvis 95,19 % og 94,91 %. Forskellen mellem de to grupper var 0,0028 (95 % CI: [-0,0275; 0,0331]), hvilket viste noninferioriteten af testregimet *vs.* behandlingsregimet. Der blev ikke rapporteret forekomst af endoftalmitis i nogen af grupperne i studiet. Der blev ikke fundet tegn på inflammation i forkammeret i Ducressa-armen hos 73,16 % af patienterne på dag 4 og hos 85,57 % af patienterne på dag 8 efter operationen. I tobramycin + dexamethason-armen var der ingen tegn på inflammation i forkammeret hos 76,84 % af patienterne på dag 4 og hos 86,77 % af patienterne på dag 8. Konjunktival hyperæmi havde allerede fortaget sig på dag 4 hos 85,75 % af patienterne i Ducressa-behandlingsarmen *vs.* 82,19 % i tobramycin + dexamethason-armen. Sikkerhedsprofilen var den samme for begge grupper

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Ducressa i alle undergrupper af den pædiatriske population til forebyggelse og behandling af inflammation og forebyggelse af infektion i forbindelse med kataraktoperation (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Okulær inddrypning af Ducressa medfører absorption af begge de aktive stoffer i de okulære væv og, i mindre udstrækning, til det systemiske kredsløb.

Efter inddrypning i et kaninøje stiger plasmakoncentrationerne af levofloxacin med dosis, både efter en enkeltdosis og efter gentagne doser. Der kan måles lave niveauer af dexamethasonnatriumphosphat i plasma. Faktisk metaboliseres dexamethasonnatrium­phosphat hurtigt til dexamethason *in vivo*, som er den aktive metabolit. Dexamethasoneksponering øges med dosis, og efter gentagne doser er en mindre akkumulering af både levofloxacin og dexamethason evident. Niveauerne af både levofloxacin og dexamethason i okulært væv (kammervæske, cornea og konjunktiva) bliver højere end de maksimale plasmaniveauer efter enkeltdoser og gentagne doser. Specielt er levofloxacin- og dexamethasonniveauer i okulært væv efter 28 dages behandling henholdsvis 50 til 100 gange og 3 til 4 gange højere end Cmax i plasma.

125 patienter, der gennemgik en kataraktoperation, blev randomiseret til 3 grupper: levofloxacin, dexamethason og Ducressa. En dråbe af hvert lægemiddel blev administreret 90 og 60 minutter før limbal paracentese. Gennemsnittet af de observerede værdier for koncentrationen af levofloxacin svarede til 711,899 ng/ml (95 % CI: 595,538; 828,260) i Ducressa-gruppen sammenlignet med 777,307 ng/ml (95 % CI: 617,220; 937,394), når levofloxacin blev administreret alene. Koncentrationerne af levofloxacin i kammervæsken er langt over de minimale inhibitoriske koncentrationer for de okulære patogener i levofloxacins aktivitetsspektrum.

Når Ducressa blev administreret nåede dexamethason i kammervæsken en koncentration på 11,774 ng/ml (95 % CI: 9,812; 13,736) sammenlignet med 16,483 ng/ml (95 % CI: 13,736; 18,838), når dexamethason blev administreret alene.

Både levofloxacin og dexamethason udskilles via urinen.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Okulære toksicitetsstudier med gentagne doser med den faste dosiskombination med levofloxacin/dexamethason i op til 28 dage hos kaniner viste systemiske toksiciteter, der kan tilskrives overdrevne farmakologiske virkninger af dexamethason (fokal tubulær celleanekrose og glomerulopati med nekrose og/eller hyalinaflejringer i nyrerne, hepatisk hypertrofi med intracellulære hyaline inklusioner og enkeltcellenekrose, atrofi af adrenalkirtlernes cortex og nedsat antal lymfocytter på grund af atrofi i milt, thymus og lymfeknuder).

Sådanne virkninger blev kun observeret ved ca. 3 gange større eksponering end den, der opnås ved den maksimale, anbefalede humane okulære dosis, hvilket indikerer lille relevans for klinisk anvendelse.

Gyrasehæmmere har vist sig at forårsage vækstforstyrrelser i vægtbærende led i dyrestudier. I lighed med andre fluorquinoloner viste levofloxacin indvirkning på ledbrusk (blæredannelse og kaviteter) hos rotter og hunde efter store, orale doser.

Genotoksicitet og karcinogenicitet

Dexamethason og levofloxacin udviste ikke noget klinisk relevant genotoksisk eller karcinogent potentiale.

Reproduktionstoksicitet

Levofloxacin påvirkede ikke fertiliteten og nedsatte kun den embryo-føtale udvikling hos dyr ved en eksponering, der var betydeligt højere end den, der kunne opnås ved den anbefalede okulære behandlingsdosis hos mennesker. Topisk og systemisk indgivelse af dexamethason nedsatte fertiliteten hos mænd og kvinder og inducerede teratogene effekter, herunder dannelse af ganespalte, intrauterin væksthæmning og fosterdød. Peri- og postnatal toksicitet i forbindelse med dexamethason blev også observeret.

Fototoksicitet

Studier med mus efter både oral og intravenøs dosering viste, at levofloxacin kun havde fototoksisk aktivitet ved meget høje doser.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat

Dinatriumphosphatdodecahydrat

Natriumcitrat

Benzalkoniumchlorid

Natriumhydroxid/saltsyre (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter første åbning: Kasseres inden for 28 dage.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

5 ml hvid flaske af lavdensitet-polyethylen (LDPE) med en dråbespids af LDPE og et skruelåg af højdensitet-polyethylen (HDPE).

Pakningsstørrelser: 1 flaske á 5 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt antibiotika eller antibiotikaopløsning samt affald heraf, såvel som materialer der har været anvendt til administration, skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Santen Oy

Niittyhaankatu 20

33720 Tampere

Finland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

62622

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

7. juli 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

31. august 2022