

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Duressa 1 mg/ml / 5 mg/ml, oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oogdruppels, oplossing, bevat dexamethasonnatriumfosfaat overeenkomend met 1 mg dexamethason en levofloxacinehemihydraat overeenkomend met 5 mg levofloxacine.

Elke druppel (ongeveer 30 microliter) bevat circa 0,03 mg dexamethason en 0,150 mg levofloxacine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ml oogdruppels, oplossing, bevat 0,05 mg benzalkoniumchloride en elke druppel bevat circa 0,0015 mg benzalkoniumchloride.

Elke ml oogdruppels, oplossing, bevat 4,01 mg fosfaten en elke druppel bevat 0,12 mg fosfaten.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing (oogdruppels).

Een heldere, groengele oplossing die vrijwel vrij is van deeltjes, met een pH-waarde van 7,0-7,4 en een osmolaliteit van 270-330 mOsm/kg. De druppels uit het flesje zien er helder en kleurloos uit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Duressa oogdruppels, oplossing is geïndiceerd voor het voorkomen en behandelen van ontstekingen en het voorkomen van infecties die samenhangen met staaroperaties bij volwassenen.

Men dient aandacht te schenken aan de officiële richtlijnen inzake het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Iedere 6 uur één druppel toegediend in het conjunctivale zakje na de operatie. De duur van de behandeling is 7 dagen. Er moet op worden toegezien dat de therapie niet voortijdig wordt gestaakt.

Als er een dosis is vergeten, moet de behandeling worden hervat met de volgende dosis volgens het schema. Het wordt aanbevolen om de patiënt na één week van therapie met Duressa oogdruppels opnieuw te evalueren om te bepalen of het nodig is om met de toediening van oogdruppels met corticosteroïden door te gaan als monotherapie. De arts dient de duur van deze behandeling vast te stellen op basis van de risicofactoren van de patiënt, het resultaat van de operatie, de ernst van het klinische beeld en de bevindingen met een spleetlampmicroscop. Een vervolgbehandeling met oogdruppels met steroïden duurt meestal niet langer dan twee weken. Er moet echter op worden toegezien dat de therapie niet voortijdig wordt gestaakt.

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van Duressa bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Het gebruik van Duressa bij kinderen en jongeren tot 18 jaar wordt afgeraden.

Ouderen:

Het is niet nodig de dosis voor ouderen aan te passen.

Gebruik bij patiënten met nier-/leverinsufficiëntie

Ducressa is niet onderzocht bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. Daarom moet Ducressa met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten.

Wijze van toediening

Oculair gebruik.

Er moet één druppel in de laterale canthus worden toegediend, waarbij er druk op de mediale canthus wordt uitgeoefend zodat de druppel niet wegloopt.

Patiënten moeten de instructie krijgen om voor gebruik de handen te wassen en om te voorkomen dat de punt van het flesje in contact komt met het oog of de omliggende structuren, aangezien dit tot letsel in het oog kan leiden.

Patiënten moeten tevens worden geïnformeerd dat oculaire oplossingen bij onjuist gebruik besmet kunnen worden door veelvoorkomende bacteriën die ooginfecties kunnen veroorzaken. Het gebruik van een besmette oplossing kan leiden tot ernstige schade aan het oog met verlies van het gezichtsvermogen als gevolg. De systemische absorptie kan worden beperkt met nasolacrimale occlusie door druk op de traanbuizen te zetten.

In het geval van een gelijktijdige behandeling met andere oplossingen van oogdruppels moet de tijd tussen de verschillende toedieningen 15 minuten bedragen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof levofloxacin, voor andere chinolonen, voor dexamethason, voor andere steroïden of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Herpes simplex keratitis, varicella of een andere virale ziekte van het hoornvlies en bindvlies;
- Een mycobacteriële infectie van het oog als gevolg van, maar niet beperkt tot, zuurvaste staven zoals *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* of *Mycobacterium avium*;
- Schimmelinfectie in de oogstructuren;
- Onbehandelde purulente ooginfectie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oculaire effecten:

Ducressa is uitsluitend bedoeld voor oculair gebruik. Ducressa mag niet subconjunctief worden geïnjecteerd. De oplossing mag niet rechtstreeks in de voorste oogkamer worden toegediend.

Langdurig gebruik van dit geneesmiddel kan leiden tot resistentie tegen antibiotica, met overgroei van niet-gevoelige organismen zoals schimmels, tot gevolg. Als er een infectie ontstaat, moet de behandeling worden stopgezet en moet er op een alternatieve therapie worden overgegaan. Indien noodzakelijk op basis van klinisch oordeel moet de patiënt met behulp van vergrotingsapparatuur, zoals een spleetlampbiomicroscop, en indien nodig fluoresceïnekleuring worden onderzocht.

Het langdurig gebruik van topische oculaire corticosteroïden kan tot oculaire hypertensie/glaucoom leiden, maar dit is onwaarschijnlijk als Ducressa gedurende de aanbevolen behandelperiode van 7 dagen wordt gebruikt. In ieder geval wordt aangeraden de intra-oculaire druk regelmatig te controleren. De kans op een door corticosteroïden geïnduceerde stijging van de intra-oculaire druk is groter bij patiënten die daar aanleg voor hebben (zoals diabetici).

Bij gebruik van systemische en topische corticosteroïden kunnen er visuele stoornissen worden gemeld. Als een patiënt symptomen zoals wazig zicht of andere visuele stoornissen vertoont, moet worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oftalmoloog voor de beoordeling van mogelijke oorzaken die verband kunnen houden met complicaties van de staaroperatie, de ontwikkeling van glaucoom of een zeldzame aandoening zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR), die zijn gemeld na het gebruik van systemische en topische corticosteroïden.

Topische oculaire corticosteroïden kunnen de genezing van de wond in het hoornvlies doen vertragen. Topische oculaire NSAID's staan er ook om bekend de genezing te vertragen. Het gelijktijdig gebruik van topische oculaire NSAID's en steroïden kan leiden tot een grotere kans op genezingsproblemen.

Bij patiënten met een aandoening die verdunning van het hoornvlies of de sclera veroorzaakt zijn er bij het gebruik van topische corticosteroïden perforaties voorgekomen.

Systemische effecten

Fluorchinolonen worden geassocieerd met overgevoeligheidsreacties, zelfs na één enkele dosis. Als er een allergische reactie op levofloxacin optreedt, moet het gebruik van het geneesmiddel worden stopgezet.

Bij therapie met systemische fluorchinolonen zoals levofloxacin kan het voorkomen dat een pees opzwelt of scheurt, met name bij oudere patiënten en patiënten die gelijktijdig met corticosteroïden worden behandeld. Daarom moet Duressa met voorzichtigheid worden gebruikt en moet de behandeling met het geneesmiddel bij de eerste tekenen van een peesontsteking worden stopgezet (zie rubriek 4.8).

Het syndroom van Cushing en/of bijniersuppressie geassocieerd met systemische absorptie van oftalmische dexamethason kan optreden na intensieve of langdurige onafgebroken behandeling bij patiënten met aanleg, waaronder kinderen en patiënten die worden behandeld met CYP3A4-remmers (inclusief ritonavir en cobicistat). In deze gevallen moet de behandeling geleidelijk worden stopgezet.

Effecten op het immuunsysteem

Het langdurig gebruik kan ook leiden tot een secundaire ooginfectie (door een bacterie, virus of schimmel) als gevolg van de onderdrukte gastheerrespons of de vertraagde genezingsstendens (dit wordt meestal waargenomen binnen 2 weken van de behandeling). Daarnaast kunnen tekenen en symptomen van een ooginfectie als gevolg van opportunistische micro-organismen worden bevorderd, verergerd of verhuld door topische oculaire corticosteroïden. Bij kortdurend gebruik van corticosteroïden, zoals bij de behandeling die wordt aanbevolen voor Duressa, komen dergelijke aandoeningen maar beperkt voor.

Hulpstoffen

Benzalkoniumchloride:

Er is gemeld dat benzalkoniumchloride oogirritatie en symptomen van droge ogen veroorzaakt en invloed kan hebben op de traanfilm en het corneaoppervlak. Het middel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met droge ogen en bij patiënten bij wie de cornea mogelijk beschadigd is. In geval van langdurig gebruik moeten patiënten worden gemonitord.

Na een staaroperatie mogen patiënten gedurende de gehele behandeling met Duressa geen contactlenzen dragen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Aangezien de maximale concentratie van levofloxacin en dexamethason in plasma na oculaire toediening minstens 1000 keer lager is dan gerapporteerd na standaard orale doses, zijn interacties met andere geneesmiddelen voor systemisch gebruik waarschijnlijk niet klinisch relevant.

Het gelijktijdig gebruik van probenecide, cimetidine of ciclosporine met levofloxacin zorgt ervoor dat enkele farmacokinetische parameters van levofloxacin veranderen, maar niet in een klinisch significante mate.

Het gelijktijdig gebruik van topische steroïden en topische NSAID's kan leiden tot een grotere kans op genezingsproblemen.

CYP3A4-remmers (waaronder ritonavir en cobicistat) kunnen een verlaagde dexamethasonklaring veroorzaken, wat tot versterkte effecten leidt. Deze combinatie moet worden vermeden, tenzij de voordelen zwaarder wegen dan het verhoogde risico op bijwerkingen van systemische corticosteroïden. In dat geval moeten patiënten worden gemonitord op bijwerkingen van systemische corticosteroïden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van dexamethason en levofloxacin bij zwangere vrouwen. Corticosteroïden passeren de placenta. Het langdurig of herhaald gebruik van corticosteroïden tijdens de zwangerschap wordt geassocieerd met een verhoogde kans op vertraagde intra-uteriene groei, een lager geboortegewicht en de kans op een hoge bloeddruk, vaataandoeningen en

insulineresistentie op volwassen leeftijd. Zuigelingen van moeders die tijdens de zwangerschap grote doses corticosteroïden hebben gekregen, moeten zorgvuldig worden onderzocht op tekenen van hypoadrenalisme. Uit dieronderzoek met corticosteroïden zijn reproductieve toxiciteit en teratogene effecten gebleken (waaronder een gespleten gehemelte, zie rubriek 5.3).

Omdat een relevante blootstelling aan systemische corticosteroïden na oculaire toediening niet kan worden uitgesloten, wordt een behandeling met Ducessa niet aanbevolen tijdens de zwangerschap, met name tijdens het eerste trimester, en mag een dergelijke behandeling alleen plaatsvinden na een zorgvuldige afweging van de risico's en voordelen.

Borstvoeding

Systemische corticosteroïden en levofloxacin worden in de moedermelk uitgescheiden. Er zijn geen gegevens beschikbaar die aangeven of er relevante hoeveelheden dexamethason in de moedermelk terecht kunnen komen en welke in staat zijn om klinische effecten bij de zuigeling tot stand te brengen. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Ducessa moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Systemisch toegediende corticosteroïden kunnen tot een verminderde vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen leiden doordat ze invloed hebben op de afscheiding van hormonen door de hypothalamus en hypofyse en een verstoorde gametogenese in de testis en eierstokken tot gevolg hebben. Het is niet bekend of dexamethason na oculair gebruik tot een verminderde vruchtbaarheid bij mensen leidt.

Levofloxacin zorgde bij ratten niet voor een verminderde vruchtbaarheid bij een blootstelling die aanzienlijk hoger lag dan de maximale blootstelling bij mensen na oculaire toediening.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Net zoals bij andere oogdruppels kan tijdelijk wazig zien of een andere visuele stoornis invloed hebben op het vermogen om auto te rijden of een machine te bedienen. Als de patiënt last heeft van wazig zicht, moet hij/zij wachten totdat hij/zij weer helder ziet alvorens te gaan rijden of een machine te gaan bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij klinische onderzoeken zijn in totaal 438 patiënten met Ducessa behandeld. Er zijn geen ernstige bijwerkingen voorgevallen. De meest voorkomende gemelde niet-ernstige bijwerkingen zijn irritatie van het oog, oculaire hypertensie en hoofdpijn.

Tabel met bijwerkingen

Tijdens klinisch onderzoek met patiënten na een staaroperatie zijn de volgende bijwerkingen gemeld bij het gebruik van Ducessa (binnen elke frequentiecategorie zijn de bijwerkingen in volgorde van afnemende frequentie vermeld).

De frequentie van de hieronder vermelde mogelijke bijwerkingen is vastgesteld aan de hand van de volgende standaard:

Zeer vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100, <1/10$
Soms	$\geq 1/1.000, <1/100$
Zelden	$\geq 1/10.000, <1/1.000$
Zeer zelden	$<1/10.000$
Niet bekend	Frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Ducessa (combinatie van levofloxacin en dexamethason)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Hoofdpijn, dysgeusie
Oogaandoeningen	Soms	Irritatie van het oog, abnormaal gevoel in het oog, oculaire hypertensie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Jeuk
Onderzoeken	Soms	Verhoogde intra-oculaire druk (*)
(*) > 6 mmHg, wat inhoudt dat de intra-oculaire druk significant is gestegen		

De bijwerkingen die bij een van de werkzame oftalmische stoffen (levofloxacin of dexamethason) zijn gemeld en die ook bij Duressa kunnen voorkomen, staan hieronder:

Levofloxacin

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Extra-oculaire allergische reactie, waaronder huiduitslag
	Zeer zelden	Anafylaxie
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Hoofdpijn
Oogaandoeningen	Vaak	Brandend gevoel in het oog, verminderd gezichtsvermogen en slijmerige, draderige afscheiding
	Soms	Aan elkaar plakkende oogleden, chemose, papillaire reactie van conjunctiva, ooglidoeedeem, oculair ongemak, oculaire jeuk, oculaire pijn, conjunctivale hyperemie, conjunctivale follikels, oculaire droogheid, erytheem van het ooglid en fotofobie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Rinitis
	Zeer zelden	Laryngeaal oedeem

Dexamethason

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Verhoogde intra-oculaire druk*
	Vaak	Ongemak*, irritatie*, branderigheid*, prikkelingen*, jeuk* en wazig zicht*
	Soms	Allergische reactie of overgevoeligheidsreactie, vertraagde wondgenezing, posterieur capsulair cataract*, opportunistische infectie, glaucoom*
	Zeer zelden	Conjunctivitis, mydriase, ptose, door corticosteroiden geïnduceerde uveïtis,

		hoornvliesverkalking, kristallijne keratopathie, veranderingen in de dikte van het hoornvlies*, hoornvliesoedeem, zweervorming in het hoornvlies en perforatie van het hoornvlies
Huid- onderhuidaandoeningen	en Zeer zelden	Gezichtsoedeem
Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Syndroom van Cushing, suppressie van de bijnierfunctie
* zie de rubriek 'Beschrijving van bepaalde bijwerkingen'		

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Verhoogde intra-oculaire druk

Er kan een verhoogde intra-oculaire druk (IOD) en glaucoom voorkomen. Het langdurig gebruik van corticosteroiden kan leiden tot oculaire hypertensie/glaucoom (met name bij patiënten met een eerdere door steroiden geïnduceerde verhoogde IOD of met een al bestaand(e) verhoogde IOD of glaucoom). Kinderen en ouderen zijn mogelijk in het bijzonder gevoelig voor een door steroiden geïnduceerde verhoogde IOD (zie rubriek 4.4). Diabetici lopen ook meer kans om een subcapsulair cataract te ontwikkelen na langdurig gebruik van topische steroiden.

Postprocedurele bijwerkingen

Tijdens klinisch onderzoek zijn oogaandoeningen (zoals hoornvliesoedeem, oogirritatie, abnormaal gevoel in het oog, verhoogde lacrimatie, asthenopie, hoornvliesaandoening, droge ogen, oogpijn, oculair ongemak, uveïtis, wazig zicht, helder zicht en conjunctivitis) en misselijkheid gemeld. Deze reacties zijn meestal mild en van voorbijgaande aard en worden beschouwd als betrekking hebbende op de staaroperatie zelf.

Mogelijke bijwerkingen met betrekking tot het hoornvlies

Bij patiënten met een aandoening die verdunning van het hoornvlies veroorzaakt kan het gebruik van topische steroiden in enkele gevallen tot perforatie van het hoornvlies leiden (zie rubriek 4.4).

Er zijn zeer zelden gevallen van hoornvliesverkalking gemeld in verband met het gebruik van fosfaatbevattende oogdruppels bij enkele patiënten met significant beschadigde hoornvliesen.

Aanvullende bijwerkingen die zijn waargenomen bij langdurig gebruik van de werkzame stof levofloxacin en die eventueel ook kunnen voorkomen bij gebruik van Duressa

Bij patiënten die systemische fluorchinolonen kregen, zijn gescheurde schouder-, hand-, achilles- of andere pezen gerapporteerd waarvoor chirurgisch herstel nodig was of die tot een langere beperking hebben geleid. Klinisch onderzoek naar en onderzoeken na toelating van systemische chinolonen wijzen uit dat de kans op dergelijke scheuren groter kan zijn bij patiënten die corticosteroiden gebruiken, met name bij geriatrische patiënten, en bij pezen die onder hoge spanning staan, zoals de achillespees (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De totale hoeveelheid levofloxacin- en dexamethason-21-fosfaat in een flesje van Duressa is te klein om toxische effecten te induceren na een onbedoelde inname.

In het geval van een topische overdosering moet de behandeling worden stopgezet. In het geval van langdurige irritatie moet het oog (of moeten de ogen) met steriel water worden gespoeld.

De symptomatologie als gevolg van onbedoeld inslikken is niet bekend. De arts kan overwegen een maagspoeling uit te voeren of braken op te wekken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: combinatie van ontstekingsremmers en anti-infectieuze middelen, combinatie van corticosteroïden en anti-infectieuze middelen.

ATC-code: S01C A01

Duressa is een vaste-dosiscombinatie met twee werkzame stoffen: levofloxacin en dexamethason.

Levofloxacin:

Werkingsmechanisme

Levofloxacin, het werkzame L-isomeer van ofloxacin, is een antibacterieel middel uit de fluorochinolonegroep met een remmende werking op bacteriële topoisomerase type II: DNA-gyrase en topoisomerase IV. Levofloxacin richt zich bij voorkeur op het DNA-gyrase in gramnegatieve bacteriën en het topoisomerase IV in grampositieve bacteriën. Het werkingsspectrum tegen oculaire pathogenen omvat aerobe grampositieve micro-organismen (zoals *S. aureus* MSSA, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* en streptokokken uit de viridans-groep), aerobe gramnegatieve bacteriën (zoals *E. coli*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa* (niet-klinische isolaten)) en andere organismen (zoals *Chlamydia trachomatis*).

Resistentiemechanisme

Bacteriële resistentie tegen levofloxacin kan zich voornamelijk ontwikkelen vanwege twee belangrijke mechanismen, namelijk een afname van de intrabacteriële concentratie van een geneesmiddel en veranderingen in de doelenzymen van een geneesmiddel. Veranderingen in de doelplaats zijn het gevolg van mutaties in de chromosomale genen die coderen voor het DNA-gyrase (*gyrA* en *gyrB*) en het topoisomerase IV (*parC* en *parE*; *grlA* en *grlB* in *Staphylococcus aureus*). Resistentie door een lage intrabacteriële concentratie van het geneesmiddel komt voort uit ofwel veranderde porines in het buitenmembraan (*OmpF*), wat tot een beperkte toegang van fluorochinolonen tot gramnegatieve bacteriën leidt, of uit effluxpompen. Efflux-gemedieerde resistentie is beschreven bij pneumokokken (*PmrA*), stafylokokken (*NorA*), anaeroben en gramnegatieve bacteriën. Ten slotte is plasmide-gemedieerde resistentie tegen chinolonen (vastgesteld aan de hand van het *qnr*-gen) gemeld bij *Klebsiella pneumoniae* en *E. coli*.

Kruisresistentie

Er kan kruisresistentie tussen fluorochinolonen optreden. Enkelvoudige mutaties hoeven niet tot klinische resistentie te leiden, maar meervoudige mutaties leiden over het algemeen wel tot klinische resistentie tegen alle geneesmiddelen in de fluorochinolonegroep. Veranderde porines in het buitenmembraan en een veranderd effluxsysteem kunnen een brede substraatspecificiteit hebben, die zich op meerdere groepen antibacteriële middelen richt en wat tot multiresistentie leidt.

Verklarende criteria gevoeligheidstests

Er zijn geen verklarende criteria

Dexamethason:

Werkingsmechanisme

Corticosteroïden zoals dexamethason onderdrukken adhesiemoleculen in vasculaire endotheelcellen, cyclooxygenase I of II en cytokine-expressie. Deze activiteit leidt tot een beperkte expressie van pro-inflammatoire mediators en onderdrukking van de adhesie van circulerende leukocyten aan het vasculaire endotheel, waardoor ze niet naar het ontstoken oculaire weefsel kunnen migreren. Dexamethason heeft een duidelijke

ontstekingsremmende werking met een beperkte mineralocorticoïde werking in vergelijking met enkele andere steroïden en is een van de krachtigste ontstekingsremmers.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van Ducressa is onderzocht in een onderzoek met controlegroep ter beoordeling van de niet-inferioriteit van Ducressa versus een standaardbehandeling met een commerciële formulering van oogdruppels met tobramycine (0,3%) en dexamethason (0,1%) voor het voorkomen en behandelen van ontstekingen en het voorkomen van infecties die samenhangen met staaroperaties bij volwassenen. De onderzoeker die verantwoordelijk was voor de evaluatie van de onderzoeksparameters was geblindeerd voor de toegewezen behandeling. Patiënten bij wie de staaroperatie zonder complicaties is verlopen, kregen oogdruppels van Ducressa toegewezen (4 keer per dag 1 druppel gedurende 7 dagen), gevolgd door oogdruppels met 0,1% dexamethason (4 keer per dag 1 druppel gedurende nog eens 7 dagen) of kregen referentie-oogdruppels met tobramycine + dexamethason toegewezen (4 keer per dag 1 druppel gedurende 14 dagen).

Van de 395 patiënten die na de staaroperatie Ducressa hadden gekregen en van de 393 patiënten die na de staaroperatie het referentiemiddel hadden gekregen, werden gegevens over de werkzaamheid verkregen. Na een 14-daagse behandelperiode was het deel patiënten zonder tekenen van een ontsteking (het primaire eindpunt van het onderzoek) in de groep met Ducressa gevolgd door dexamethason vergeleken met de groep met tobramycine + dexamethason respectievelijk 95,19% versus 94,91%. Het verschil tussen de twee delen was 0,0028 (95%-CI: [-0,0275; 0,0331]); hieruit blijkt de niet-inferioriteit van de testbehandeling versus de referentiebehandeling. Tijdens het onderzoek werd in beide groepen geen geval van endoftalmitis gerapporteerd. Teken van ontsteking van de voorste oogkamer waren afwezig bij 73,16% in de groep met Ducressa op dag 4 en bij 85,57% van de patiënten op dag 8 na de operatie. In de groep met tobramycine + dexamethason waren tekenen van ontsteking van de voorste oogkamer afwezig bij 76,84% op dag 4 en bij 86,77% van de patiënten op dag 8. Conjunctivale hyperemie was al afwezig op dag 4 bij 85,75% in de behandelgroep met Ducressa versus 82,19% in de groep die met tobramycine + dexamethason werd behandeld. Het veiligheidsprofiel was in beide groepen hetzelfde.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Ducressa in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor het voorkomen en behandelen van ontstekingen en het voorkomen van infecties die samenhangen met een staaroperatie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De oculaire toediening van Ducressa resulteert in de absorptie van beide werkzame stoffen in het oculaire weefsel en, in veel mindere mate, de systemische bloedsomloop.

Na toediening in de ogen van konijnen nam de plasmaconcentratie van levofloxacin na zowel een enkele dosis als na herhaalde doseringen evenredig met de dosis toe. In plasma zijn lage gehalten aan dexamethasonnatriumfosfaat gemeten. Dexamethasonnatriumfosfaat wordt feitelijk snel *in vivo* gemetaboliseerd tot dexamethason, de werkzame metaboliet. De blootstelling aan dexamethason neemt evenredig met de dosis toe en na herhaalde doses is een kleine accumulatie van zowel levofloxacin als dexamethason duidelijk. Ten gevolge hiervan is zowel de levofloxacin- als de dexamethasonconcentratie in oculair weefsel (humor aquosus, hoornvlies en bindvlies) hoger dan de maximale concentratie in plasma na een enkele dosering en herhaalde doses. In het bijzonder is de levofloxacin- en dexamethasonconcentratie in oculair weefsel na een 28-daagse behandeling respectievelijk 50 tot 100 keer en 3 tot 4 keer hoger dan de C_{max} in plasma.

125 patiënten die een staaroperatie ondergingen, werden in 3 groepen gerandomiseerd: levofloxacin, dexamethason en Ducressa. 90 en 60 minuten voor de limbale paracentese werd één druppel van elk geneesmiddel toegediend. Het gemiddelde van de waargenomen waarden van de levofloxacinconcentratie was gelijk aan 711,899 ng/ml (95%-CI: 595,538; 828,260) in de Ducressa-groep, vergeleken met 777,307 ng/ml (95%-CI: 617,220; 937,394) bij toediening van alleen levofloxacin. De levofloxacinconcentratie in de humor aquosus ligt ruim boven de minimale remmende concentratie voor de oculaire pathogenen in het werkingsspectrum van levofloxacin.

Bij toediening van Ducressa werd er een dexamethasonconcentratie van 11,774 ng/ml in de humor aquosus bereikt (95%-CI: 9,812; 13,736), vergeleken met 16,483 ng/ml (95%-CI: 13,736; 18,838) bij toediening van alleen dexamethason.

Levofloxacin en dexamethason worden allebei via de urine uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Onderzoek naar de oculaire toxiciteit van herhaalde doses met de vaste-dosiscombinatie levofloxacin/dexamethason gedurende maximaal 28 dagen bij konijnen, onthulde systemische toxiciteiten die toe te schrijven zijn aan de versterkte farmacologische effecten van dexamethason (necrose van de focale tubuluscellen en glomerulopathie met necrose en/of afzettingen van hyalien materiaal in de nieren, hepatische hypertrofie met insluiting van intracellulair hyalien materiaal, necrose van enkelvoudige cellen, atrofie van de bijnierschors en daling van het aantal lymfocyten door atrofie van de milt, thymus en lymfeklieren).

Dergelijke effecten werden alleen waargenomen bij een blootstelling ongeveer 3 keer hoger dan kan worden bereikt bij de maximale aanbevolen oculaire dosis bij mensen, wat duidt op geringe relevantie voor klinisch gebruik.

In dierproeven is bewezen dat gyraseremmers tot groeistoornissen leiden bij gewichtsdragende gewrichten. Net als bij andere fluorochinolonen had levofloxacin effecten op het kraakbeen (vorming van blaren en holtes) bij ratten en honden na hoge orale doses.

Genotoxiciteit en carcinogeniciteit

Dexamethason en levofloxacin vertoonden geen klinisch relevant genotoxisch of carcinogeen potentieel.

Reproductie toxiciteit

Levofloxacin had geen invloed op de vruchtbaarheid en leidde alleen bij dieren tot een verstoorde embryonale en foetale ontwikkeling bij een blootstelling die aanzienlijk hoger ligt dan bereikt kan worden bij gebruik volgens de aanbevolen oculaire therapeutische dosis bij mensen. De topische en systemische toediening van dexamethason leidde tot een verminderde vruchtbaarheid van mannen en vrouwen en veroorzaakte teratogene effecten, waaronder de ontwikkeling van een gespleten gehemelte, vertraging van de intra-uteriene groei en foetale mortaliteit. Er werd ook peri- en postnatale toxiciteit van dexamethason waargenomen.

Fototoxisch potentieel

Onderzoeken bij muizen na zowel orale als intraveneuze doses wees uit dat levofloxacin alleen bij zeer hoge doses een fototoxische werking heeft.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumdiwaterstoffosfaat-monohydraat
Dinatriumfosfaat-dodecahydraat
Natriumcitraat
Benzalkoniumchloride
Natriumhydroxide/zoutzuur (om de pH-waarde aan te passen)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Binnen 28 dagen na opening weggooien.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van LDPE (lagedichtheidpolyetheen) met een inhoud van 5 ml, met een druppelaar van LDPE en een schroefdop van HDPE (hogedichtheidpolyetheen).

Verpakkingsgrootten: 1 fles x 5 ml

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte antibiotica of antibiotische restoplossingen of materiaal dat voor de toediening is gebruikt, dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 124826

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 juni 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.8 en 5.1: 15 juni 2022