

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Duressa 1 mg/5 mg/ml silmatilgad, lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml lahust sisaldab deksametasoonnatriumfosfaati, mis vastab 1 mg deksametasoonile, ja levofloksatsiinhemihüdraati, mis vastab 5 mg levofloksatsiinile.

Üks tilk (ligikaudu 30 mikrolitrit) sisaldab 0,03 mg deksametasooni ja 0,150 mg levofloksatsiini.

INN. *Dexamethasonum, levofloxacinum.*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks ml lahust sisaldab 0,05 mg bensalkooniumkloriidi ja üks tilk sisaldab ligikaudu 0,0015 mg bensalkooniumkloriidi.

Üks ml lahust sisaldab 4,01 mg fosfaate ja üks tilk sisaldab ligikaudu 0,12 mg fosfaate.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Silmatilgad, lahus (silmatilgad).

Läbipaistev, rohekas-kollane lahus, mis on praktiliselt osakestevaba, pH on 7,0...7,4 ja osmolaalsus 270...330 mOsm/kg. Tilgad on selged ja värvuseta.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Silmapõletiku ennetamine ja ravi ning katarakti operatsiooniga seotud infektsiooni ravi täiskasvanutel. Antibakteriaalsete ainete määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Üks tilk tilgutada konjunktivaalkotti pärast operatsiooni iga 6 tunni tagant. Ravi kestus on 7 päeva. Tuleb jälgida, et ravi liiga vara ära ei lõpetata.

Annuse vahelejäämisel tuleb ravi jätkata järgmise plaanipärase annusega.

Pärast ühte nädalat ravi Duressa'ga on soovitatav patsienti uuesti hinnata, et otsustada, kas jätkata kortikosteroidil põhinevate silmatilkade manustamist monoterapiana. Selle ravi kestus sõltub patsiendi riskiteguritest ja operatsiooni tulemustest ning selle peab määrama arst vastavalt pilulampuuringule ja sõltuvalt kliinilise pildi raskusastmele. Tavaliselt ei kesta jätkuravi steroidsete silmatilkadega kauem kui 2 nädalat. Siiski tuleb jälgida, et ravi liiga vara ära ei lõpetata.

Lapsed

Duressa ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Duressa't ei soovitata kasutada lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel.

Eakad

Annuse kohandamine eakatel ei ole vajalik.

Kasutamine neeru-/maksakahjustuse korral

Duressa't ei ole uuritud neeru-/maksakahjustusega patsientidel ja Duressa't tuleb seega sellistel patsientidel kasutada ettevaatusega.

Manustamisviis

Okulaarne.

Üks tilk tuleb manustada silma välisnurka, avaldades samal ajal survet silma sisenurgale, et vältida tilkade silmast väljavoolamist.

Patsiente tuleb juhendada enne kasutamist käsi pesema ja vältida pudeli otsa kokkupuutumist silmaga või seda ümbritsevate kudede, kuna see võib silma vigastada.

Patsientidele tuleb samuti selgitada, et vale kasutamise korral võib silmalahus saastuda levinud bakteritega, mis põhjustavad silmapõletikke. Saastunud lahuste kasutamine võib põhjustada silma tõsist kahjustust ning sellele järgnevat nägemise kaotust.

Nasolakrimaalne oklusioon pisarajuha kokkusurumise teel võib vähendada süsteemset imendumist.

Samaaegse ravi korral teiste silmatilkadega peab nende manustamise vahele jääma 15 minutit.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine levofloksatsiin või teiste kinoloonide, deksametasooni või teiste steroidide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- *Herpes simplex*'i keratiit, tuulerõuged ning teised sarvkesta ja sidekesta viirushaigused.
- Silma mükobakteriaalsed infektsioonid, mida põhjustavad muuhulgas happekindlad bakterid, nagu *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* või *Mycobacterium avium*.
- Silma seenhaigused.
- Silma ravimata purulentne infektsioon.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Toimed silmadele

Duressa on ette nähtud kasutamiseks vaid silmades. Duressa't ei tohi süstida subkonjunktivaalselt. Lahust ei tohi manustada otse silma eeskambrisse.

Pikaajaline kasutamine võib tekitada resistentsuse antibiootikumi suhtes ja mittetundlike mikroorganismide, sh seente, liigset kasvu. Infektsiooni tekkimise korral tuleb ravi lõpetada ja kasutada alternatiivset ravi.

Vastava kliinilise hinnangu korral tuleb patsient üle vaadata, kasutades suurendust, nt pilulambi biomikroskoopia, ja sobivusel fluorestseiniiga värvimist.

Lokaalse toimega silma kortikosteroidide pikaajaline kasutamine võib põhjustada silma hüpertensiooni/glaukoomi, kuid see on ebatõenäoline, kui Duressa't kasutatakse soovitatud raviperioodi jooksul (7 päeva). Igal juhul on soovitatav sageli kontrollida silmasisest rõhku. Kortikosteroidi põhjustatud silmasisese rõhu suurenemise risk on suurem eelsoodumusega patsientidel (nt diabeet).

Süsteemse ja paikse toimega kortikosteroidi kasutamisega võivad kaasneda nägemishäired. Kui patsiendil ilmnevad sümptomid, nagu udune nägemine või muud nägemishäired, tuleb kaaluda patsiendi saatmist oftalmoloogi juurde, et hinnata nende võimalikke põhjuseid, mis võivad olla seotud

katarakti operatsiooni tüsistustega, glaukoomi või harvade haiguste, nagu tsentraalne seroosne korioretinopaatia (*central serous chorioretinopathy*, CSCR), tekkega, millest on teatatud pärast süsteemse ja paikse toimega kortikosteroidide kasutamist.

Paikse toimega silma kortikosteroidid võivad aeglustada sarvkesta haavade paranemist. Ka paikse toimega silma MSPVA-de puhul on teada, et need aeglustavad või lükkavad edasi haavade paranemist. Paikse toimega silma MSPVA-de ja steroidide samaaegne kasutamine võib suurendada probleemide tekke võimalust silma paranemisel.

Haiguste puhul, mis põhjustavad sarvkesta või kõvakesta õhenemist, on paikse toimega kortikosteroidide kasutamise puhul teada perforatsioonide tekkest.

Süsteemsed toimed

Fluorokinoloone on seostatud ülitundlikkusreaktsioonidega, isegi pärast ühekordset annust. Kui tekib allergiline reaktsioon levofloksatsiini suhtes, tuleb ravimi kasutamine katkestada.

Fluorokinolonide, sh levofloksatsiini, süsteemse raviga võib tekkida kõõluste põletik ja rebend, eriti vanemate patsientide ja samaaegselt kortikosteroididega ravitavate patsientide seas. Seega tuleb olla ettevaatlik ja ravi Ducessa'ga tuleb lõpetada, kui ilmnevad kõõlusepõletiku esimesed tunnused (vt lõik 4.8).

Silma manustatava deksametasooni süsteemse imendumisega seostatav Cushingi sündroom ja/või adrenaalne supressioon võib ilmneda pärast intensiivset või pikaajalist kasutamist eelsoodumusega patsientidel, eriti lastel ning patsientidel, kes saavad ravi CYP3A4 inhibiitoritega (sh ritonaviir ja kobitsistaat). Selliselt juhtudel tuleb ravi järk-järgult lõpetada.

Toimed immuunsüsteemile

Pikaajaline kasutamine (enamasti ravi 2 nädala jooksul) võib samuti tuua kaasa sekundaarse silmainfektsiooni (bakteriaal-, viirus- või seennakkus) patsiendi immuunvastuse nõrgenemise või paranemise aeglustumise tõttu. Lisaks võivad paikse toimega silma kortikosteroidid soodustada, süvendada või peita oportunistlike mikroorganismide põhjustatud silmainfektsioonide sümptomeid ja tunnuseid. Nende seisundite esinemine on piiratud kortikosteroidide lühiajalise ravi korral, mida soovitatakse ka Ducessa puhul.

Abiained

Bensalkooniumkloriid

On teatatud bensalkooniumkloriidi poolt põhjustatud silma ärritusest, kuivsilmsuse sümptomitest ning et see võib mõjutada pisarakilet ja sarvkesta pealispinda. Ravimit tuleb kasutada ettevaatusega kuivsilmsusega patsientidel ja sarvkesta võimaliku kahjustuse korral. Pikaajalisel kasutamisel tuleb patsiente jälgida.

Pärast katarakti operatsiooni ei tohi patsiendid kanda kontaktläätsi kogu Ducessa ravi vältel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Kuna levofloksatsiini ja deksametasooni maksimaalsed plasmakontsentratsioonid pärast okulaarset manustamist on vähemalt 1000 korda madalamad pärast standardset suukaudse annuse manustamist, on koostoime kliiniline olulisus teiste süsteemse toimega ravimitega ebatõenäoline.

Probenetsiidi, tsimetidiini või tsüklosporiini samaaegne kasutamine levofloksatsiiniga muutis levofloksatsiini mõnda farmakokineetilist näitajat, kuid mitte kliiniliselt olulises ulatuses.

Paikse toimega steroidide ja MSPVA-de samaaegne kasutamine võib suurendada probleemide tekke tõenäosust sarvkesta paranemisel.

CYP3A4 inhibiitorid (sh ritonaviir ja kobitsistaat) võivad vähendada deksametasooni kliirensit, tuues kaasa tugevama toime. Kooskasutamist tuleb vältida, välja arvatud kui kasu ei kaalu üle süsteemse

toimega kortikosteroidide kõrvaltoimete suurenenud riski, sel juhul tuleb patsienti jälgida süsteemse toimega kortikosteroidide kõrvaltoimete suhtes.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Deksametasooni ja levofloksatsiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Kortikosteroidid läbivad platsentabarjääri. Kortikosteroidide pikaajalist või korduvat kasutamist raseduse ajal on seostatud emakasisese kasvupeetusega, madalama sünnikaaluga ning kõrge vererõhu, vaskulaarsete häirete ja insuliiniresistentsuse riski suurenemisega täiskasvanueas. Raseduse ajal märkimisväärseid kortikosteroidide annuseid saanud emadel sündinud imikuid tuleb hoolikalt jälgida hüpoadrenalismi suhtes. Loomkatsed kortikosteroididega on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele ja teratogeenseid toimeid (sh suulaelõhe; vt lõik 5.3).

Kuna pärast silma manustamist ei saa välistada kortikosteroidi süsteemset imendumist, ei ole ravi Ducressa'ga raseduse ajal, ja eriti raseduse esimese kolme kuu jooksul, soovitatav ning peab toimuma vaid pärast kasu/riski suhte hoolikat hindamist.

Imetamine

Süsteemsed kortikosteroidid ja levofloksatsiin erituvad rinnapiima. Puuduvad andmed, mis viitavad, kas deksametasoon eritub rinnapiima olulisel määral ning kas need võivad põhjustada kliinilist mõju imikule. Riski rinnapiima saavale lapsele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine Ducressa'ga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Süsteemselt manustatud kortikosteroidid võivad kahjustada meeste ja naiste fertiilsust, mõjutades nii hormoonide eritumist hüpotaalamusest ja hüpofüüsisist kui ka gametogeneesi munandites ja munajuhades. Ei ole teada, kas deksametasoon kahjustab inimese fertiilsust pärast okulaarset kasutamist.

Levofloksatsiin ei põhjustanud rottidel fertiilsuse halvenemist ekspositsioonide puhul, mis ületasid oluliselt inimese maksimaalset ekspositsiooni pärast silma manustamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Nagu teiste silmatilkade puhul võib ajutine udune nägemine või muud nägemishäired mõjutada võimet juhtida sõidukit või töötada masinatega. Uduse nägemise korral peab patsient ootama, kuni nägemisvõime on taastunud, enne kui hakkab juhtima sõidukit või masinatega töötama.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofüüli kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes raviti Ducressa'ga 438 patsienti. Tõsiseid kõrvaltoimeid ei tekkinud. Kõige sagedamini teatatud mittetõsised kõrvaltoimed on silmade ärritus, okulaarne hüpertensioon ja peavalu.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud Ducressa'ga kliinilistes uuringutes, kuhu kaasati patsiente pärast katarakti operatsiooni (igas sageduse grupis on kõrvaltoimed toodud esinemissageduse vähenemise järjekorras).

Alltoodud võimalike kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud järgnevalt:

Väga sage	$\geq 1/10$
Sage	$\geq 1/100$ kuni $<1/10$
Aeg-ajalt	$\geq 1/1000$ kuni $<1/100$
Harv	$\geq 1/10\ 000$ kuni $<1/1000$
Väga harv	$\leq 1/10\ 000$

Teadmata	Sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel
----------	--

Duressa (levofloksatsiini/deksametasooni kombinatsioon)

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Närvisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Peavalu, düsgeusia.
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Silmade ärritus, ebatavaline tunne silmades, okulaarne hüpertensioon.
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Sügelus.
Uuringud	Aeg-ajalt	Suurenenud silmasisene rõhk. (*)
(*) > 6 mmHg ehk silmasisese rõhu oluline suurenemine		

Kõrvaltoimed, mida on täheldatud kummagi toimeaine (levofloksatsiin või deksametasoon) puhul ja mis võivad ka esineda Duressa kasutamisel, on loetletud allpool.

Levofloksatsiin

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Immuunsüsteemi häired	Harv	Silmavälised allergilised reaktsioonid, sh nahalööve.
	Väga harv	Anafülaksia.
Närvisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Peavalu.
Silma kahjustused	Sage	Põletustunne silmades, nägemise vähenemine ja lima.
	Aeg-ajalt	Silmalau kleepumine, konjunktiviit, silmalau turse, papillaarne konjunktiviit, silmalau turse, ebamugavustunne silmades, silmade sügelus, valu silmades, sidekesta hüperemia, folliculaarne konjunktiviit, silmade kuivus, silmalau erüteem ja valgustundlikkus.
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Riniit.
	Väga harv	Kõri ödeem.

Deksametasoon

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Silma kahjustused	Väga sage	Silmasisese rõhu suurenemine.*
	Sage	Ebamugavus*, ärritus*, põletustunne*, kipitus*, sügelus* ja udune nägemine.*
	Aeg-ajalt	Allergilised ja ülitundlikkusreaktsioonid, haava paranemise aeglustumine, posterioorne kapsulaarne katarakt*, oportunistlikud infektsioonid, glaukoom.*
	Väga harv	Konjunktiviit, müdriaas, ptoos, kortikosteroidi tekitatud uveit, sarvkesta kaltsifikatsioon, kristalliline keratopaatia, sarvkesta paksuse muutused*, sarvkesta ödeem, sarvkesta haavand ja sarvkesta perforatsioon.
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga harv	Näotursete.
Endokriinsüsteemi häired	Teadmata	Cushingi sündroom, neerupealise talituse vähenemine.
* vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“		

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Silmasisese rõhu suurenemine

Tekkida võib silmasisese rõhu suurenemine (SRS) ja glaukoom. Kortikosteroidide pikaajaline ravi võib põhjustada okulaarset hüpertensiooni/glaukoomi (eriti varasema steroidide tekitatud kõrge SRS-iga või eelneva kõrge SRS-iga või glaukoomiga patsientidel). Lapsed ja eakad patsiendid võivad olla eriti tundlikud steroidi tekitatud SRS-i suurenemise suhtes (vt lõik 4.4). Diabeetikutel on samuti suurem tõenäosus subkapsulaarsete kataraktide tekkeks pärast steroidide pikaajalist paikset manustamist.

Protseduurijärgsed kõrvaltoimed

Kliiniliste uuringute ajal on teatatud silma häiretest (nt sarvkesta ödeem, silmade ärritus, ebatavaline tunne silmas, suurenenud pisaraeritus, astenoopia, sarvkesta häire, silmade kuivus, valu silmas, ebamugavustunne silmades, uveiit, udune nägemine, ere nägemine, konjunktiviit) ja iiveldusest. Need reaktsioonid on tavalised kerged ja lühiajalised ning neid on seostatud katarakti operatsiooniga.

Sarvkestaga seotud võimalikud kõrvaltoimed

Sarvkesta õhendavate haiguste puhul võib steroidide paikne kasutamine mõnel juhul tuua kaasa sarvkesta perforerumise (vt lõik 4.4).

Raske sarvkestade kahjustustega patsientidel on väga harvadel juhtudel teatatud seoses fosfaati sisaldavate silmatilkade kasutamisega sarvkesta kaltsifitseerumisest.

Täiendavad kõrvaltoimed, mida on täheldatud toimeaine levofloksatsiini pikaajalise kasutamisega ja mis võivad samuti esineda ka Ducressa kasutamisega

Süsteemseid fluorokinoloonide saavad patsiendid on teatanud öla-, käe, kann- või teiste kõõluste rebenditest, mis vajavad kirurgilist ravi või töid kaasa pikaajalise puude. Süsteemsete kinoloonide uuringud ja turuletulekujärgne kogemus näitab, et selliste rebendite risk võib olla suurem kortikosteroidide saavatel patsientidel, eriti eakatel ning kõõluste puhul, mis on suure koormuse all, sealhulga kannakõõlus (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Levofloksatsiini ja deksametasoon 21-fosfaadi üldkogus on Ducressa pudelis liiga väike, et põhjustada eksliku sissevõtmise korral toksilisi mõjusid.

Paikse üleannustamise korral tuleb ravi lõpetada. Pikaajalise ärrituse korral tuleb silma (silmi) loputada steriilse veega.

Tahtmatu allaneelamise sümptomaatika ei ole teada. Arst võib kaaluda maoloputust või oksendamise esilekutsumist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: põletiku- ja infektsioonivastaste ainete kombinatsioonid, kortikosteroidide ja infektsioonivastaste ainete kombinatsioonid; ATC-kood: S01CA01

Ducressa on fikseeritud annusega kombinatsioon kahest toimeainest: levofloksatsiin ja deksametasoon.

Levofloksatsiin

Toimemehhanism

Levofloksatsiin, ofloksatsiini aktiivne L-isomeer, on fluorokinoloonrühma antibakteriaalne aine, mis inhibeerib bakteriaalseid II tüüpi topoisomeraase – DNA güraasi ja topoisomeraasi IV.

Levofloksatsiini sihtmärgid on eelistatult DNA güraas gram-negatiivsetes bakterites ning topoisomeraas IV gram-positiivsetes bakterites. Toimespekter silma patogeenide vastu hõlmab aeroobseid gram-positiivseid mikroorganisme (nt *S. aureus* MSSA, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, Viridans-grupi streptokokid), aeroobseid gram-negatiivseid baktereid (nt *E. coli*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa* populatsiooni isolaadid), muid organisme (nt *Chlamydia trachomatis*).

Resistentsusmehhanism

Bakteriaalne resistentsus levofloksatsiinile saab tekkida tingituna peamiselt kahest põhimehhanismist, milleks on ravimi intrabakteriaalse kontsentratsiooni vähenemine või muudatused ravimi sihtmärkensüümides. Sihtmärgi muutumine tekib DNA güraasi (*gyrA* ja *gyrB*) ning topoisomeraasi IV (*parC* ja *parE*; *Staphylococcus aureus*'el *grlA* ja *grlB*) kodeerivate kromosomaalsete geenide mutatsioonide tõttu. Ravimi madalast intrabakteriaalsest kontsentratsioonist tingitud resistentsus tuleneb kas muundunud välismembraani poriinidest (*OmpF*), mis takistavad fluorokinoloonide sisenemist gram-negatiivsetesse bakteritesse või väljavoolupumpadest (*efflux pump*). Väljavoolupumpade vahendatud resistentsust on kirjeldatud pneumokokkidel (*PmrA*), stafülokokkidel (*NorA*), anaeroobidel ja gram-negatiivsetel bakteritel. Teatud on ka plasmiid-vahendatud resistentsusest kinoloonidele (seda määratleb geen *qnr*) *Klebsiella pneumoniae* ja *E. Coli* korral.

Ristresistentsus

Esineda võib ristresistentsust fluorokinoloonide vahel. Üksikud mutatsioonid ei pruugi kliinilise resistentsusena väljenduda, kuid mitmed mutatsioonid põhjustavad enamasti kliinilist resistentsust kõikide fluorokinoloonide rühma kuuluvate ravimite suhtes. Muundunud välismembraani poriinidel ja väljavoolusüsteemidel võib olla lai substraadispetsiifilisus, mis mõjutab erinevatesse rühmadesse kuuluvaid antibakteriaalseid aineid ning põhjustab multiresistentsuse.

Tundlikkuse testimise tõlgendamiskriteeriumid

Tõlgendamiskriteeriumid puuduvad.

Deksametasoon

Toimemehhanism

Kortikosteroidid nagu deksametasoon, pärsivad vaskulaarsete endoteelirakkude adhesioonimolekulide tsüklooksügenaas I või II ja tsütokiini ekspressiooni. See toime kulmineerub proinflammatoorsete mediaatorite ekspressioonis ja pärsib ringlevate leukotsüütide adhesiooni vaskulaarse endoteeli külge, takistades seeläbi nende liikumist põletikusse silmakoesse. Deksametasoonil on oluline põletikuvastane toime vähenenud mineralokortikoidse toimega, võrreldes mõne teise steroidiga ja on üks tõhusamaid põletikuvastaseid aineid.

Kliiniline efektiivsus

Ducressa efektiivsust on uuritud kontrollitud uuringus, mis hindas kas Ducressa on turul leiduva tobramütsiini (0,3%) ja deksametasooni (0,1%) sisaldava silmatilga lahuse standardse raviga võrreldes madalama efektiivsusega, et ennetada ja ravida põletikku ning ennetada katarakti operatsiooniga seotud infektsiooni täiskasvanutel. Hindamisuuringu parameetrite eest vastutav uurija ei teadnud ravi eesmärki. Katarakti operatsiooni tüsistusteta läbinud patsientidele manustati Ducressa silmatilku, 1 tilk 4 korda ööpäevas 7 päeva, pärast mida deksametasooni 0,1% silmatilku, 1 tilk 4 korda ööpäevas täiendavalt 7 päeva või võrdluseks tobramütsiini + deksametasooni silmatilku, 1 tilk 4 korda ööpäevas 14 päeva jooksul.

Efektiivsuse kohta olid andmed saadaval 395 patsiendi puhul, kellele manustati pärast katarakti operatsiooni Ducressa't, ja 393 patsiendi puhul, kellele anti võrdlusravimit. Pärast ravi 14. päeva oli patsientide osakaal, kellel ei olnud põletiku märke (uuringu esmane tulemusnäitaja), Ducressa't ja pärast seda deksametasooni saanute rühmas, võrreldes tobramütsiini + deksametasooni saanute rühmaga vastavalt 95,19% vs 94,91%. Erinevus kahe osakaalu vahel oli 0,0028 (95% CI: [-0,0275; 0,0331]), mis tõestas, et hinnatav ravim ei ole madalama efektiivsusega kui võrreldav ravirežiim. Uuringu ajal ei teatud kummaski rühmas endoftalmiidi esinemisest. Eeskambri põletiku tunnused puudusid Ducressa rühmas 73,16% patsientidest 4. päeval ja 85,57% patsientidest 8. päeval pärast

operatsiooni. Tobramütsiini + deksametasooni rühmas puudusid eeskambri põletiku tunnused 76,84% patsientidest 4. päeval ja 86,77% patsientidest 8. päeval. Sidekesta hüperemia puudus juba 4. päeval 85,75% patsientidel Ducressa'ga ravitavas rühmas ja 82,19% patsientidel tobramütsiini + deksametasooniga ravitavas rühmas. Ohutusprofiil oli mõlemas rühmas sarnane.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Ducressa'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta seoses põletiku ennetamise ja raviga ning infektsiooni ennetamisega pärast katarakti operatsiooni (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tilgutades Ducressa't silma imenduvad mõlemad toimeained silmakudedesse ja palju madalamal määral süsteemsesse vereringesse.

Pärast küüliku silma tilgutamist suurenevad levofloksatsiini plasmakontsentratsioonid koos annusega nii pärast üksikannust kui ka korduvat manustamist. Plasmas on mõõdetud deksametasoonnaatriumfosfaadi madalaid tasemeid. Õigupoolest metaboliseerub deksametasoonnaatriumfosfaat kiiresti *in vivo* deksametasooniks, mis on aktiivne metaboliit. Deksametasooni kontsentratsioon suureneb annusega ja pärast korduvaid annuseid on näha nii levofloksatsiini kui ka deksametasooni vähest ladestumist. Nii levofloksatsiini kui ka deksametasooni tasemed silma kudedes (vesivedelik, sarvkest ja sidekest) toovad kaasa maksimaalsest kõrgemad plasmakontsentratsioonid pärast ühekordset ja korduvat annust. Täpsemalt on levofloksatsiini ja deksametasooni tasemed pärast 28-päevast ravi silma kudedes vastavalt 50...100 korda ja 3...4 korda kõrgemad kui C_{max} plasmas.

Sada kakskümmend viis patsienti, kellel teostati katarakti operatsiooni, on randomiseeritud 3 rühma: levofloksatsiin, deksametasoon ja Ducressa. Üks tilk igat ravimit manustati 60 ja 90 minutit enne limbaalset paratsenteesi. Levofloksatsiini kontsentratsiooni vaadeldud väärtuste keskmine oli Ducressa rühmas 711,899 ng/ml (95% CI: 595,538; 828,260) ja levofloksatsiini üksinda manustamise korral 777,307 ng/ml (95% CI: 617,220; 937,394). Levofloksatsiini kontsentratsioonid vesivedelikus on kõik üle minimaalsete levofloksatsiini toimespektris olevaid silma patogeene inhibeerivate kontsentratsioonide.

Ducressa manustamisel saavutas deksametasoon vesivedelikus kontsentratsiooni 11,774 ng/ml (95% CI: 9,812; 13,736) ja deksametasooni üksinda manustamisel kontsentratsiooni 16,483 ng/ml (95% CI: 13,736; 18,838).

Nii levofloksatsiin kui ka deksametasoon erituvad uriiniga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Silma korduvtoksilisuse uuringud levofloksatsiini/deksametasooni fikseeritud annuste kombinatsiooniga, mida manustati küülikutele kuni 28 päeva, näitasid süsteemset toksilisust, mis on omistatav deksametasooni ülemäärastele farmakoloogilistele toimetele (fokaalne tubulaarne kroos ja nekroosiga glomerulopaatia ja/või hüaliini ladestumine neerudes, hüaliini lisandumise ja üksikute rakkude nekroosiga maksa hüpertroofia, neerupealise koore atroofia ja lümfotsüütide vähenemine põrna, tüümuse ja lümfisõlmede atroofia tõttu).

Selliseid toimeid täheldati alles ligikaudu 3 korda kõrgemate kontsentratsioonide juures kui soovitatav maksimaalne annus inimeste silmas kasutamiseks, mis näitab et see on kliinilise kasutamise osas väheoluline.

Güraasi inhibiitorite puhul on loomkatsetes näidatud, et need tekitavad koormust kandvate liigeste kasvuhäireid. Sarnaselt teiste fluorokinoloonidega näitas levofloksatsiin toimeid rottide ja koerte kõhrede (tühikud ja õõnsused) pärast suuri suukaudseid annuseid.

Genotoksilisus ja kartsinogeensus

Deksametasooni ja levofloksatsiini puhul ei ole täheldatud kliiniliselt olulist genotoksilisust või kartsinogeensusust.

Reproduktiivne toksilisus

Levofloksatsiin ei mõjutanud fertiilsust ja kahjustas loomadel ainult embrüo-loote arengut ekspositsioonide juures, mis ületasid oluliselt inimesele soovitatud okulaarse terapeutilise annusega saavutatavat. Deksametasooni paikne ja süsteemne manustamine kahjustas meeste ja naiste viljakust ning põhjustas teratogeenseid toimeid, sh suulaelõhe teke, emakasisene kasvupeetus ja loote suremus. Samuti täheldati deksametasooni toksilisust sünnieelsele ja sünnijärgsele arengule.

Fototoksiline potentsiaal

Uuringud, mille käigus manustati nii suukaudseid kui ka intravenoosseid annuseid hiirtele, näitasid, et levofloksatsiinil on fototoksiline toime ainult väga suurte annuste korral.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat
Dinaatriumfosfaatdodekahüdraat
Naatriumsitraat
Bensalkooniumkloriid
Naatriumhüdrosiid/vesinikfluoriidhape (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2. Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.
Hävitada 28 päeva jooksul pärast esmast avamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml madala tihedusega polüetüleenist (LDPE) pudel, millel on LDPE-st tilgaotsik ja suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) keeratav kork.
Pakendi suurus: 1 pudel × 5 ml

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Mis tahes kasutamata antibiootikumid või antibiootikumide jääklahused ja ühtlasi manustamiseks kasutatud materjalid tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Soome

8. MÜÜGILOA NUMBER

1008920

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.09.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuni 2022