

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ducressa® 1 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Milliliter Augentropfen, Lösung, enthält Dexamethason-Natriumphosphat entsprechend 1 mg Dexamethason und Levofloxacin-Hemihydrat entsprechend 5 mg Levofloxacin.

Ein Tropfen (etwa 30 Mikroliter) enthält etwa 0,03 mg Dexamethason und 0,150 mg Levofloxacin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Ein ml Augentropfen, Lösung enthält 0,05 mg Benzalkoniumchlorid und ein Tropfen enthält etwa 0,0015 mg Benzalkoniumchlorid.

Ein ml Augentropfen, Lösung enthält 4,01 mg Phosphate und ein Tropfen enthält 0,12 mg Phosphate.

Vollständige Auflistung der Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung.

Eine klare, grünlich-gelbe Lösung, praktisch partikelfrei, mit einem pH-Wert von 7,0-7,4 und einer Osmolalität von 270-330 mOsm/kg. Die austretenden Tropfen erscheinen klar und farblos.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ducressa Augentropfen, Lösung ist indiziert zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen, und zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen.

Die anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Nach dem operativen Eingriff wird alle 6 Stunden ein Tropfen in den Bindehautsack eingeträufelt. Die Behandlungsdauer beträgt 7 Tage. Es soll darauf geachtet werden, dass die Therapie nicht vorzeitig abgebrochen wird.

Wird eine Dosis vergessen, soll die Behandlung wie vorgesehen mit der nächsten Dosis fortgesetzt werden.

Nach Abschluss einer einwöchigen Therapie mit Ducressa Augentropfen wird eine erneute Begutachtung des Patienten empfohlen, um die Notwendigkeit der weiteren Verabreichung von Kortikosteroid-Augentropfen als Monotherapie zu beurteilen. Die Behandlungsdauer kann von den Risikofaktoren des Patienten und dem Operationsergebnis abhängen und muss vom Arzt nach der Untersuchung mit einem Spaltlampenmikroskop und in Abhängigkeit vom Schweregrad des Krankheitsbildes festgelegt werden. Eine Nachbehandlung mit Steroid-Augentropfen darf normalerweise zwei Wochen nicht überschreiten. Es soll jedoch darauf geachtet werden, dass die Therapie nicht vorzeitig abgebrochen wird.

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ducessa wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht. Es liegen keine Studien vor.

Ducessa wird nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen.

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Anwendung bei eingeschränkter Nieren-/Leberfunktion

Ducessa wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nieren-/Leberfunktion nicht untersucht. Daher ist Ducessa bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden.

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Ein Tropfen soll in den lateralen Augenwinkel verabreicht werden, während am medialen Augenwinkel Druck ausgeübt wird, um den Abfluss der Tropfen zu verhindern.

Die Patienten sind anzuweisen, sich vor der Anwendung die Hände zu waschen und den Kontakt der Behältnisspitze mit dem Auge oder den umgebenden Strukturen zu vermeiden, da dies zu Verletzungen am Auge führen könnte.

Außerdem sind die Patienten darauf hinzuweisen, dass Augentropfen, die nicht ordnungsgemäß gehandhabt werden, mit Bakterien, die Augenentzündungen verursachen, kontaminiert werden können. Kontaminierte Lösungen können zu ernsthaften Schäden am Auge mit nachfolgendem Verlust des Sehvermögens führen.

Ein nasolakrimaler Verschluss durch Kompression der Tränenkanäle kann die systemische Absorption verringern.

Im Falle einer gleichzeitigen Behandlung mit anderen Augentropfen sollen mindestens 15 Minuten zwischen den einzelnen Anwendungen liegen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Levofloxacin oder andere Chinolone, gegen Dexamethason oder andere Steroide oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Herpes simplex Keratitis, Varicellen und andere Viruserkrankungen der Hornhaut und Bindehaut;
- Mykobakterielle Infektionen des Auges, die unter anderem durch säurefeste Bakterien wie *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* oder *Mycobacterium avium* verursacht werden;
- Pilzkrankungen der okulären Strukturen;
- Unbehandelte eitrige Augeninfektion.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auswirkungen auf das Auge:

Ducessa ist nur zur Anwendung am Auge bestimmt. Ducessa darf nicht subkonjunktival injiziert werden. Die Lösung darf nicht direkt in die Vorderkammer des Auges eingebracht werden.

Langfristiger Gebrauch kann eine Antibiotikaresistenz herbeiführen, die zu einer Überwucherung mit unempfindlichen Organismen, einschließlich Pilzen, führen kann. Im Falle einer Infektion ist die Behandlung abzubrechen und eine alternative Therapie einzusetzen.

Wann immer es die klinische Einschätzung erfordert, soll der Patient mit einer Vergrößerungshilfe untersucht werden, z. B. mit Spaltlampen-Biomikroskopie und gegebenenfalls mit Fluorescein-Färbung.

Eine längere Anwendung von topischen ophthalmischen Kortikosteroiden kann zu okulärer Hypertension und/oder Glaukom führen. Dies ist jedoch unwahrscheinlich, wenn Ducessa für den empfohlenen Behandlungszeitraum (7 Tage) angewendet wird. In jedem Fall ist es ratsam, den

Augeninnendruck häufig zu kontrollieren. Das Risiko eines kortikosteroid-induzierten Anstiegs des Augeninnendrucks ist bei prädisponierten Patienten (z. B. Diabetikern) erhöht.

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder andere Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Komplikationen bei der Kataraktoperation, Entwicklung eines Glaukoms oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSCR), die nach der Anwendung systemischer und topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

Topische ophthalmische Kortikosteroide können die Wundheilung der Hornhaut verlangsamen. Auch topische okuläre NSAR sind für eine verlangsamte oder verzögerte Wundheilung bekannt. Die gleichzeitige Anwendung von topischen okulären NSAR und Steroiden kann das Potenzial für Wundheilungsstörungen erhöhen.

Bei Erkrankungen, die eine Verdünnung der Hornhaut oder Sklera verursachen, kann die Anwendung von topischen Kortikosteroide zu Perforationen führen.

Systemische Wirkungen

Fluorchinolone konnten selbst nach einer einzigen Dosis mit Überempfindlichkeitsreaktionen in Verbindung gebracht werden. Wenn eine allergische Reaktion auf Levofloxacin auftritt, muss das Arzneimittel abgesetzt werden.

Unter systemischer Fluorchinolonthherapie, einschließlich Levofloxacin, können Entzündungen und Rupturen der Sehnen auftreten, insbesondere bei älteren Patienten und solchen, die zeitgleich mit Kortikosteroiden behandelt werden. Daher ist Vorsicht geboten und die Behandlung mit Duressa sollte beim ersten Anzeichen einer Sehnenentzündung eingestellt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Cushing-Syndrom und/oder eine Nebennierensuppression können in Verbindung mit der systemischen Absorption von ophthalmischem Dexamethason nach einer intensiven oder langfristigen Behandlung von prädisponierten Patienten, einschließlich Kindern und Patienten, die mit CYP3A4 Inhibitoren (einschließlich Ritonavir und Cobicistat) behandelt wurden, auftreten. In diesen Fällen sollte die Behandlung schrittweise beendet werden.

Wirkungen auf das Immunsystem

Längere Anwendung kann durch Unterdrückung der Immunantwort zu Sekundärinfektionen des Auges (bakterielle, virale oder fungale Infektionen) oder einer Verzögerung der Heilung führen. Dies wurde im Allgemeinen innerhalb einer 2-wöchiger Behandlung beobachtet. Darüber hinaus können topische okuläre Kortikosteroide Anzeichen und Symptome von Augeninfektionen durch opportunistische Mikroorganismen fördern, verschlimmern oder verdecken. Diese Erkrankungen treten bei einer kurzfristigen Kortikosteroidbehandlung, wie sie für Duressa empfohlen wird, nur begrenzt auf.

Sonstige Bestandteile

Benzalkoniumchlorid:

Es liegen Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid Reizungen am Auge und trockene Augen hervorrufen und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen kann. Es sollte bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten mit geschädigter Hornhaut mit Vorsicht angewendet werden.

Nach einer Kataraktoperation sollen Patienten während der gesamten Behandlungsdauer mit Duressa keine Kontaktlinsen tragen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Da die maximalen Plasmakonzentrationen von Levofloxacin und Dexamethason nach okulärer Verabreichung mindestens 1000-mal niedriger sind als die nach oraler Standarddosierung festgestellten Konzentrationen, ist es unwahrscheinlich, dass klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zur systemischen Anwendung auftreten.

Die gleichzeitige Einnahme von Probenecid, Cimetidin oder Ciclosporin mit Levofloxacin veränderte einige pharmakokinetische Parameter von Levofloxacin, jedoch nicht in einem klinisch signifikanten Ausmaß.

Die gleichzeitige Anwendung topischer Steroide und topischer NSAR kann das Potenzial für Wundheilungsstörungen erhöhen.

CYP3A4-Inhibitoren (einschließlich Ritonavir und Cobicistat) können die Dexamethason-Clearance verringern, was zu verstärkter Wirkung führen kann. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko von systemischen Kortikosteroid-Nebenwirkungen. In diesem Fall sollten die Patienten auf systemische Kortikosteroid-Wirkungen überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dexamethason und Levofloxacin bei Schwangeren vor. Kortikosteroide passieren die Plazenta. Eine längere oder wiederholte Anwendung von Kortikosteroiden während der Schwangerschaft wurde mit einem erhöhten Risiko für intrauterine Wachstumsverzögerung und niedrigerem Geburtsgewicht des Fötus sowie einem erhöhten Risiko für Bluthochdruck, vaskuläre Erkrankungen und Insulinresistenz im Erwachsenenalter in Verbindung gebracht. Säuglinge von Müttern, die während der Schwangerschaft erhebliche Dosen von Kortikosteroiden erhielten, sind sorgfältig auf Anzeichen von Hypoadrenalismus zu überwachen. In tierexperimentellen Studien mit Kortikosteroiden wurden Reproduktionstoxizität und teratogene Wirkungen (einschließlich Gaumenspalten; siehe Abschnitt 5.3) nachgewiesen.

Da eine relevante systemische Exposition nach Anwendung von Kortikosteroiden am Auge nicht ausgeschlossen werden kann, wird die Anwendung von Duressa in der Schwangerschaft, insbesondere während der ersten drei Monate, nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung empfohlen.

Stillzeit

Systemisch verabreichte Kortikosteroide und Levofloxacin gehen in die Muttermilch über. Es liegen keine Daten vor, die darauf schließen lassen, ob Dexamethason in signifikanten Mengen in die Muttermilch übergeht und beim Säugling eine klinische Wirkung hervorrufen kann. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu entscheiden, ob abgestillt wird oder die Behandlung mit Duressa abgebrochen bzw. darauf verzichtet wird. Dabei ist der Nutzen des Stillens für den Säugling gegen den Nutzen der Behandlung der Mutter abzuwägen.

Fertilität

Systemisch verabreichte Kortikosteroide können die männliche und weibliche Fruchtbarkeit beeinträchtigen, indem sie die hormonelle Sekretion von Hypothalamus und Hypophyse sowie die Gametogenese in Testes und Ovarien beeinflussen. Ob Dexamethason die menschliche Fertilität nach okulärer Anwendung beeinträchtigt, ist nicht bekannt.

Levofloxacin hatte keinen negativen Einfluss auf die Fertilität von Ratten bei Expositionen, die deutlich über der maximalen Exposition des Menschen nach okulärer Verabreichung lagen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wie bei allen Augentropfen können vorübergehend verschwommenes Sehen oder andere Seheinschränkungen die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

beeinträchtigen. Wenn Verschwommensehen auftritt, muss der Patient abwarten, bis die Sicht wieder klar ist, bevor er am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien wurden 438 Patienten mit Ducessa behandelt. Dabei traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. Die am häufigsten berichteten nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen sind Augenreizung, okuläre Hypertension und Kopfschmerzen.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Im Rahmen der klinischen Prüfungen mit Ducessa bei Patienten nach Kataraktoperationen wurde über folgende Nebenwirkungen berichtet (wobei innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit angeführt sind).

Die Häufigkeit der unten angegebenen möglichen Nebenwirkungen ist folgendermaßen definiert:

Sehr häufig	$\geq 1/10$
Häufig	$\geq 1/100$ bis $< 1/10$
Gelegentlich	$\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
Selten	$\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
Sehr selten	$\leq 1/10.000$
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Ducessa (Levofloxacin/Dexamethason-Kombination)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerzen, Dysgeusie.
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Augenreizung, abnormale Empfindung im Auge, okuläre Hypertension.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Juckreiz.
Untersuchungen	Gelegentlich	Erhöhter Augeninnendruck. (*)
(*) > 6 mmHg bedeutet eine signifikante Erhöhung des Augeninnendrucks		

Nebenwirkungen, die mit einem der ophthalmologischen Wirkstoffe (Levofloxacin oder Dexamethason) beobachtet wurden und möglicherweise auch mit Ducessa auftreten können, sind nachstehend aufgeführt:

Levofloxacin

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Selten:	Extraokuläre allergische Reaktionen, einschließlich Hautausschlag.
	Sehr selten:	Anaphylaxie.
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich:	Kopfschmerzen.
Augenerkrankungen	Häufig:	Brennen am Auge, verminderte Sehkraft und Schleimfäden.

	Gelegentlich:	Verkleben der Lider, Chemosis, konjunktivale Papillenreaktion, Lidödem, Augenbeschwerden, Augenjucken, Augenschmerzen, Bindehauthyperämie, Bindehautfollikel, Augentrockenheit, Liderythem und Photophobie.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich:	Rhinitis.
	Sehr selten:	Larynxödem.

Dexamethason

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Erhöhung des Augeninnendrucks.*
	Häufig	Beschwerden*, Reizung*, Brennen*, Stechen*, Jucken* und verschwommenes Sehen.*
	Gelegentlich	Allergische und Überempfindlichkeitsreaktionen, verzögerte Wundheilung, Hinterkapselkatarakt*, opportunistische Infektionen, Glaukom.*
	Sehr selten	Konjunktivitis, Mydriasis, Ptosis, Kortikosteroid-induzierte Uveitis, Hornhautverkalkungen, kristalline Keratopathie, Veränderungen der Hornhautdicke*, Hornhautödem, Hornhautulzeration und Hornhautperforation.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr selten	Gesichtsödem.
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Cushing-Syndrom, Nebennierensuppression
* siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erhöhung des Augeninnendrucks

Erhöhung des intraokulären Drucks (IOD) und Glaukom können auftreten. Eine längere Anwendung von Kortikosteroiden kann zu erhöhtem intraokulärem Druck und/oder Glaukom führen (insbesondere bei Patienten mit einem zuvor aufgetretenen hohen steroidinduzierten IOD oder mit bereits bestehendem hohen IOD oder Glaukom). Kinder und ältere Patienten können besonders anfällig für einen steroidinduzierten IOD-Anstieg sein (siehe Abschnitt 4.4). Diabetiker sind ebenfalls anfälliger für einen subkapsulären Grauen Star nach längerer topischer Steroidenanwendung.

Nebenwirkungen nach dem Eingriff

In klinischen Studien wurde über Augenerkrankungen (z. B. Hornhautödem, Augenreizung, abnormale Empfindung im Auge, verstärkte Tränensekretion, Asthenopie, Hornhauterkrankungen, trockenes Auge, Augenschmerzen, Augenbeschwerden, Uveitis, verschwommenes Sehen, helleres Sehen, Bindehautentzündung) sowie Übelkeit berichtet. Diese Reaktionen sind in der Regel leicht und nur vorübergehend und werden mit der Kataraktoperation selbst in Verbindung gebracht.

Mögliche Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Hornhaut

Bei Erkrankungen, die eine Verdünnung der Hornhaut verursachen, kann die topische Anwendung von Steroiden in einigen Fällen zu einer Hornhautperforation führen (siehe Abschnitt 4.4).

In sehr seltenen Fällen wurden bei einigen Patienten mit stark geschädigter Hornhaut im Zusammenhang mit der Anwendung von phosphathaltigen Augentropfen Fälle von Kalkablagerungen in der Hornhaut berichtet.

Weitere Nebenwirkungen, die bei längerer Anwendung des Wirkstoffs Levofloxacin beobachtet wurden und möglicherweise auch bei Ducressa auftreten können

Bei Patienten unter systemischer Fluorchinolonbehandlung können Sehnenrupturen an Schulter, Hand, Achillesferse oder anderen Sehnen auftreten, die eine chirurgische Behandlung oder längere Behinderung zur Folge haben. Studien sowie Erfahrungen nach der Markteinführung systemischer Chinolone zeigen, dass ein erhöhtes Risiko für Sehnenrupturen bei Patienten besteht, die Kortikosteroide erhalten, vor allem bei geriatrischen Patienten und wenn Sehnen wie die Achillessehne hoher Belastung ausgesetzt sind (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die Gesamtmenge an Levofloxacin und Dexamethason-21-Phosphat in einer Flasche Ducressa ist zu gering, um nach einem unabsichtlichen Verschlucken toxische Wirkungen hervorzurufen.

Im Falle einer topischen Überdosierung ist die Behandlung abubrechen. Bei anhaltender Reizung sind die Augen mit sterilem Wasser zu spülen.

Die Symptomatik bei versehentlicher oraler Einnahme ist nicht bekannt. Der Arzt kann eine Magenspülung oder Erbrechen in Erwägung ziehen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiphlogistika und Antiinfektiva in Kombination, Corticosteroide und Antiinfektiva in Kombination.

ATC-Code: S01CA01

Ducressa ist eine fixe Kombination aus zwei Wirkstoffen: Levofloxacin und Dexamethason.

Levofloxacin:

Wirkmechanismus:

Levofloxacin, das aktive L-Isomer von Ofloxacin, ist ein antibakterieller Fluorchinolon-Wirkstoff, der die bakteriellen Topoisomerasen Typ II-DNA-Gyrase und Topoisomerase IV hemmt. Levofloxacin wirkt bevorzugt auf die DNA-Gyrase bei gramnegativen Bakterien und die Topoisomerase IV bei

grampositiven Bakterien. Das Wirkungsspektrum gegen okuläre Pathogene umfasst aerobe grampositive Mikroorganismen (z. B. *S. aureus* MSSA, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, Streptokokken der Viridans-Gruppe), aerobe gramnegative Bakterien (z. B. *E. coli*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa* Gemeinschaftsisolate), sonstige Organismen (z. B. *Chlamydia trachomatis*).

Resistenzmechanismus

Bakterielle Resistenzen gegen Levofloxacin können sich vor allem aufgrund von zwei Hauptmechanismen entwickeln, nämlich aufgrund einer Abnahme der intrabakteriellen Konzentration eines Arzneimittels oder aufgrund von Veränderungen in den Zielenzymen eines Arzneimittels. Eine Zielveränderung ist das Ergebnis von Mutationen in den chromosomalen Genen, welche die DNA-Gyrase (*gyrA* und *gyrB*) und die Topoisomerase IV (*parC* und *parE*; *grlA* und *grlB* bei *Staphylococcus aureus*) verschlüsseln. Resistenz aufgrund niedriger intrabakterieller Arzneimittelkonzentration entsteht entweder durch veränderte Außenmembranporine (OmpF), die zu einer verringerten Aufnahme von Fluorchinolonen in gramnegative Bakterien führen, oder durch Efflux-Pumpen. Eine durch Efflux verursachte Resistenz wurde bei Pneumokokken (PmrA), Staphylokokken (NorA), Anaerobiern und gramnegativen Bakterien beschrieben. Zudem wurde über eine durch Plasmide verursachte Resistenz gegen Chinolone (bestimmt durch das *qnr*-Gen) bei *Klebsiella pneumoniae* und bei *E. coli* berichtet.

Kreuzresistenz

Es können Kreuzresistenzen zwischen Fluorchinolonen auftreten. Einzelne Mutationen führen möglicherweise nicht zu einer klinischen Resistenz, Mehrfachmutationen führen jedoch im Allgemeinen zu einer klinischen Resistenz gegen alle Arzneimittel innerhalb der Fluorchinolonklasse. Veränderte Außenmembranporine und Efflux-Systeme können eine breite Substratspezifität aufweisen, die auf mehrere Klassen von antibakteriellen Wirkstoffen abzielen und zu Multiresistenz führen.

Interpretationsrichtlinien Suszeptibilitätsprüfung

Es liegen keine Interpretationsrichtlinien vor.

Dexamethason:

Wirkmechanismus:

Kortikosteroide wie Dexamethason unterdrücken vaskuläre Endothelzelladhäsionsmoleküle, Cyclooxygenase I oder II und die Expression von Zytokinen. Diese Wirkung gipfelt in einer verminderten Expression proinflammatorischer Mediatoren und der Unterdrückung der Adhäsion zirkulierender Leukozyten an das vaskuläre Endothel, wodurch deren Migration in entzündetes Augengewebe verhindert wird. Dexamethason hat im Vergleich zu einigen anderen Steroiden eine ausgeprägte entzündungshemmende Wirkung mit reduzierter Mineralocorticoid-Aktivität und ist eines der wirksamsten entzündungshemmenden Mittel.

Klinische Wirksamkeit:

Die Wirksamkeit von Ducressa wurde in einer kontrollierten Studie untersucht, um die Nichtunterlegenheit von Ducressa gegenüber einer Standardbehandlung mit einer handelsüblichen Formulierung von Tobramycin- (0,3%) und Dexamethason- (0,1%) Augentropfen zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen zu bewerten. Dem mit der Studiauswertung beauftragten Prüfarzt war die Zuteilung zu den jeweiligen Behandlungsgruppen unbekannt. Patienten, deren Kataraktoperation ohne Komplikationen verlief, erhielten 7 Tage lang Ducressa Augentropfen, 1 Tropfen 4 mal täglich, gefolgt von 0,1% Dexamethason-Augentropfen, 1 Tropfen 4 mal täglich, für weitere 7 Tage, oder als Referenz Tobramycin + Dexamethason-Augentropfen, 1 Tropfen 4 mal täglich, für 14 Tage.

Daten zur Wirksamkeit waren bei 395 Patienten mit Ducressa und bei 393 Patienten mit dem Referenzprodukt nach Kataraktoperation verfügbar. Nach 14 Behandlungstagen betrug der Anteil der Patienten ohne Entzündungssymptome (primärer Endpunkt der Studie) in der Patientengruppe mit Ducressa gefolgt von Dexamethason im Vergleich zur Gruppe mit Tobramycin und Dexamethason 95,19% gegenüber 94,91%. Der Unterschied zwischen den beiden Anteilen betrug 0,0028 (95% CI: [-0,0275; 0,0331]). Dies belegt die Nichtunterlegenheit des Test- gegenüber dem

Referenzbehandlungsschema. Bei keiner der beiden Gruppen wurde während der Studie ein Auftreten von Endophthalmitis festgestellt. Anzeichen einer Vorderkammerentzündung fehlten im Studienarm mit Ducressa bei 73,16% der Patienten am Tag 4 und bei 85,57% der Patienten am Tag 8 nach der Operation. Im Tobramycin + Dexamethason-Studienarm fehlten am 4. Tag bei 76,84% der Patienten und am 8. Tag bei 86,77% der Patienten Anzeichen einer Vorderkammerentzündung. Die konjunktivale Hyperämie fehlte bereits am Tag 4 in 85,75% im Ducressa-Behandlungsarm gegenüber 82,19% im Tobramycin + Dexamethason-Behandlungsarm. Das Sicherheitsprofil war in beiden Gruppen ähnlich.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ducressa eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die okuläre Anwendung von Ducressa führt zur Absorption beider Wirkstoffe in das Augengewebe und, in viel geringerem Maße, in den systemischen Kreislauf.

Nach dem Einträufeln in Kaninchenaugen stiegen die Plasmakonzentrationen von Levofloxacin sowohl nach einmaliger als auch nach wiederholter Verabreichung mit der Dosis an. Es wurden niedrige Konzentrationen von Dexamethason-Natriumphosphat im Plasma gemessen. Tatsächlich wird Dexamethason-Natriumphosphat *in vivo* schnell zu Dexamethason, dem aktiven Metaboliten, metabolisiert. Die Dexamethason-Exposition nimmt mit der Dosis zu, und nach wiederholten Dosen ist eine geringfügige Akkumulation sowohl von Levofloxacin als auch von Dexamethason zu beobachten. Sowohl der Levofloxacin- als auch der Dexamethasonspiegel im Augengewebe (Kammerwasser, Hornhaut und Bindehaut) sind nach einmaliger und wiederholter Gabe höher als die maximalen Plasmaspiegel. Insbesondere nach 28-tägiger Behandlung sind die Levofloxacin- und Dexamethasonspiegel im Augengewebe 50- bis 100-fach bzw. 3- bis 4-fach höher als die C_{max} im Plasma.

125 Patienten, die sich einer Kataraktoperation unterzogen, wurden in drei Gruppen randomisiert: Levofloxacin, Dexamethason und Ducressa. 90 und 60 Minuten vor der limbalen Parazentese wurde jeweils ein Tropfen des Arzneimittels verabreicht. Der Mittelwert der beobachteten Werte für die Konzentration von Levofloxacin betrug 711,899 ng/ml (95% CI: 595,538; 828,260) in der Gruppe Ducressa im Vergleich zu 777,307 ng/ml (95% CI: 617,220; 937,394) bei alleiniger Verabreichung von Levofloxacin. Die Konzentrationen von Levofloxacin im Kammerwasser liegen deutlich über den minimalen Hemmkonzentrationen für die okulären Erreger im Wirkungsspektrum von Levofloxacin. Bei Verabreichung von Ducressa erreichte Dexamethason eine Kammerwasserkonzentration von 11,774 ng/ml (95% CI: 9,812; 13,736) im Vergleich zu 16,483 ng/ml (95% CI: 13,736; 18,838) bei alleiniger Verabreichung von Dexamethason.

Sowohl Levofloxacin als auch Dexamethason werden über den Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur okulären Toxizität bei wiederholter Verabreichung mit der Levofloxacin/Dexamethason-Fixdosiskombination über einen Zeitraum von bis zu 28 Tagen an Kaninchen ergaben systemische Toxizitäten, die auf überhöhte pharmakologische Wirkungen von Dexamethason zurückzuführen sind (fokale tubuläre Zellnekrose und Glomerulopathie mit Nekrose und/oder hyalinen Ablagerungen in der Niere, hepatische Hypertrophie mit intrazellulären hyalinen Einschlüssen und Einzelzellnekrose, Atrophie der Nebennierenrinde und Lymphozytenschwund durch Atrophie von Milz, Thymus und Lymphknoten).

Derartige Auswirkungen wurden nur bei etwa dreifach höheren Expositionen als der maximal empfohlenen Augendosis beim Menschen beobachtet. Dies weist auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung hin.

In tierexperimentellen Studien wurde nachgewiesen, dass Gyrasehemmer Wachstumsstörungen von lasttragenden Gelenken verursachen. Wie auch andere Fluorchinolone zeigte Levofloxacin bei Ratten und Hunden nach hohen oralen Dosen Auswirkungen auf den Knorpel (Blasenbildung und Hohlräume).

Gentoxizität und Karzinogenität

Dexamethason und Levofloxacin wiesen kein klinisch relevantes genotoxisches oder karzinogenes Potenzial auf.

Reproduktionstoxizität:

Levofloxacin beeinflusste die Fruchtbarkeit nicht und beeinträchtigte die embryo-fötale Entwicklung von Tieren nur bei Expositionen, die deutlich über der beim Menschen mit der empfohlenen okulären therapeutischen Dosis erreichbaren liegen. Die topische und systemische Verabreichung von Dexamethason beeinträchtigte die männliche und weibliche Fertilität und induzierte teratogene Wirkungen wie die Bildung von Gaumenspalten, intrauterine Wachstumsverzögerung und fötale Mortalität. Auch die peri- und postnatale Toxizität von Dexamethason wurde beobachtet.

Phototoxisches Potenzial:

Studien an Mäusen nach sowohl oraler als auch intravenöser Verabreichung zeigten, dass Levofloxacin nur bei sehr hohen Dosen phototoxische Aktivität aufweist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat
Natriumhydrogenphosphat-Dodecahydrat
Natriumcitrat
Benzalkoniumchlorid
Natriumhydroxid/Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
28 Tage nach dem ersten Öffnen entsorgen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5-ml-Flasche aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE), mit einer Tropferspitze aus LDPE und einem Schraubverschluss aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE).
Packungsgrößen: 1 Flasche zu 5 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendete Antibiotika oder Antibiotikarückstandslösungen sowie Materialien, die zur Verabreichung verwendet wurden, sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finnland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 140482

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Jänner 2021

10. STAND DER INFORMATION

04.2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.