

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SEVENDOC 1 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Milliliter Augentropfenlösung, 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 Augentropfenlösung enthält 0,05 mg Benzalkoniumchlorid und ein Tropfen enthält etwa 0,0015 mg Benzalkoniumchlorid.

Ein ml Augentropfenlösung 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 (Augentropfen).

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

SEVENDOC Augentropfenlösung ist indiziert zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen, und zur Vorbeugung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen.

Die anerkannten Empfehlungen und Leitlinien zur angemessenen Antibiotika-Therapie sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Nach dem 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 SEVENDOC 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 SEVENDOC wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht. Es liegen keine Studien vor.

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

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren-/Leberfunktion

SEVENDOC wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nieren-/Leberfunktion nicht untersucht. Daher ist SEVENDOC 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, Varizellen 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:

SEVENDOC ist nur zur Verwendung am Auge bestimmt. SEVENDOC 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 sollte die Behandlung abgebrochen und eine alternative Therapie eingesetzt werden.

Wann immer es die klinische Einschätzung erfordert, sollte 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/Glaukom führen. Dies ist jedoch unwahrscheinlich, wenn SEVENDOC für den empfohlenen Behandlungszeitraum (7 Tage) angewendet wird. In jedem Fall ist es ratsam, den Augeninnendruck häufig zu kontrollieren. Das Risiko einer kortikosteroidinduzierten Erhöhung des Augeninnendrucks ist bei prädisponierten Patienten (z. B. Diabetikern) erhöht.

Bei systemischer und topischer Anwendung von Kortikosteroiden kann es zu Sehstörungen kommen. Wenn bei einem Patienten Symptome wie verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen auftreten, sollte die Überweisung an einen Augenarzt in Betracht gezogen werden, um mögliche Ursachen abzuklären, die mit Komplikationen bei der Kataraktoperation, der Entwicklung eines Glaukoms oder seltenen Krankheiten wie der zentral-serösen Chorioretinopathie (ZSKR) zusammenhängen können, über die nach Anwendung systemischer und topischer Kortikosteroide berichtet wurde.

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 Wundheilungsprobleme erhöhen.

Bei Erkrankungen, die eine Verdünnung der Hornhaut oder Sklera verursachen, ist bekannt, dass bei Anwendung topischer Kortikosteroide Perforationen auftreten.

Systemische Wirkung

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

Unter systemischer Fluorchinolonthherapie, einschließlich Levofloxacin, können Sehnenentzündungen und -risse auftreten, insbesondere bei älteren Patienten und solchen, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden. Aus diesem Grund ist Vorsicht geboten und die Behandlung mit SEVENDOC sollte bei den ersten Anzeichen einer Sehnenentzündung abgebrochen 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.

Wirkung 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 SEVENDOC empfohlen wird, nur begrenzt auf.

Sonstige Bestandteile

Benzalkoniumchlorid:

Benzalkoniumchlorid kann Reizungen am Auge hervorrufen, insbesondere bei trockenen Augen oder Erkrankungen der Hornhaut. Berichten zufolge kann Benzalkoniumchlorid den Tränenfilm sowie die Hornhautoberfläche beeinträchtigen. Es sollte daher bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten mit möglicherweise geschädigter Hornhaut mit Vorsicht angewendet werden. Bei längerer Anwendung sollten die Patienten überwacht werden.

Nach einer Kataraktoperation sollten Patienten während der gesamten Behandlungsdauer mit SEVENDOC 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 Wundheilungsprobleme erhöhen.

CYP3A4-Inhibitoren (einschließlich Ritonavir und Cobicistat) können die Dexamethason-Clearance verringern, was zu verstärkter Wirkung führt. 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, sollten sorgfältig auf Anzeichen von Hypoadrenalismus beobachtet werden. In Tierstudien 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 SEVENDOC 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, die beim Säugling eine klinische Wirkung hervorrufen können, in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu entscheiden, ob abgestillt wird oder die Behandlung mit SEVENDOC abgebrochen bzw. darauf verzichtet wird. Dabei sollte der Nutzen des Stillens für den Säugling und der Nutzen der Behandlung der Mutter berücksichtigt werden.

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 Ovar beeinflussen. Ob Dexamethason die menschliche Fruchtbarkeit 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, darf der Patient nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, bis diese Beeinträchtigung abgeklungen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Im Rahmen der klinischen Prüfungen mit SEVENDOC bei Patienten nach Kataraktoperationen wurde über folgende Nebenwirkungen berichtet (wobei innerhalb der jeweiligen Häufigkeitsgruppe die Nebenwirkungen in abnehmender Häufigkeit aufgeführt 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

SEVENDOC (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 SEVENDOC 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, Adrenale Suppression
* 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/Glaukom führen (insbesondere bei Patienten mit einem zuvor aufgetretenen steroidinduzierten IOD oder mit bereits bestehendem hohem 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 subkapsulären Grauen Star nach längerer topischer Steroidanwendung.

Nebenwirkungen nach dem Eingriff

In klinischen Studien wurden Augenerkrankungen (z. B. Hornhautödem, Augenreizung, abnormale Empfindung im Auge, verstärkte Tränensekretion, Asthenopie, Hornhauterkrankungen, trockenes Auge, Augenschmerzen, Augenbeschwerden, Uveitis, verschwommenes Sehen, visuelle Helligkeit, 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 bestimmten Fällen zu einer Hornhautperforation führen (siehe Abschnitt 4.4). Sehr selten 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 SEVENDOC auftreten können

Bei Patienten unter systemischer Fluorchinolonbehandlung wurden über Risse der Schulter-, Hand-, Achilles- oder anderer Sehnen beobachtet, die eine chirurgische Behandlung oder längere Behinderung zur Folge hatten. 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 Achillessehnen 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Gesamtmenge an Levofloxacin und Dexamethason-21-Phosphat in einer Flasche SEVENDOC ist zu gering, um nach einem unabsichtlichen Verschlucken toxische Wirkungen hervorzurufen. Im Falle einer topischen Überdosierung sollte die Behandlung abgebrochen werden. Bei anhaltender Reizung sollten die Augen mit sterilem Wasser gespült werden.

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, Kortikosteroide und Antiinfektiva in Kombination, Dexamethason und Antiinfektiva.

ATC-Code: S01C A01

SEVENDOC ist eine Fixkombination 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 Medikaments oder aufgrund von Veränderungen in den Zielenzymen eines Medikaments. 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 Medikamente 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 bestimmten anderen Steroiden eine ausgeprägte entzündungshemmende Wirkung mit reduzierter Mineralocorticoid-Aktivität und ist eines der wirksamsten entzündungshemmenden Mittel.

Klinische Wirksamkeit:

Die Wirksamkeit von SEVENDOC wurde in einer kontrollierten Studie untersucht, um die Nichtunterlegenheit von SEVENDOC gegenüber einer Standardbehandlung mit einer handelsüblichen Formulierung von Tobramycin- (0,5%) 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 SEVENDOC 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 SEVENDOC 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 SEVENDOC 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 SEVENDOC 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 SEVENDOC-Behandlungsarm gegenüber

82,19% im Tobramycin + Dexamethason-Behandlungsarm. Das Sicherheitsprofil war in beiden Gruppen ähnlich.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für SEVENDOC 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 SEVENDOC 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 SEVENDOC. 90 und 60 Minuten vor der limbalen Parazentese wurde jeweils ein Tropfen des Medikaments 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 SEVENDOC 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 SEVENDOC 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-Festdosis-Kombination 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 Tierversuchen 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 1 H₂O
Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat (Ph.Eur.)
Natriumcitrat
Benzalkoniumchlorid-Lösung
Natriumhydroxid-Lösung (4%)/ Salzsäure (10%) (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 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 <und sonstige Hinweise zur Handhabung>

Alle unverbrauchten Antibiotika oder Antibiotikarückstandslösungen sowie Materialien, die zur Verabreichung verwendet wurden, sind gemäß den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

DOC Generici Srl
Via Turati 40
20121 Mailand
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER

2203684.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

November 2020

10. STAND DER INFORMATION

November 2020