



## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SEVENDOC 1 mg/ml + 5 mg/ml, collirio, soluzione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di collirio, soluzione contiene desametasone sodio fosfato, equivalente a 1 mg di desametasone e levofloxacin emiidrato, equivalente a 5 mg di levofloxacin.

Una goccia (circa 30 microlitri) contiene circa 0,03 mg di desametasone e 0,150 mg di levofloxacin.

Eccipienti con effetti noti:

Un ml di collirio soluzione contiene 0,05 mg di benzalconio cloruro e una goccia contiene circa 0,0015 mg di benzalconio cloruro.

Un ml di collirio soluzione contiene 4,01 mg di fosfati e una goccia contiene 0,12 mg di fosfati.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione (collirio).

Soluzione limpida, giallo-verdastra, praticamente priva di particelle con un pH di 7,0-7,4 e osmolalit  di 270-330 mOsm/Kg. Le gocce erogate appaiono trasparenti ed incolori.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

SEVENDOC collirio, soluzione   indicato per la prevenzione e il trattamento dell'infiammazione e per la prevenzione dell'infezione associata all'intervento chirurgico per cataratta negli adulti.

Tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Dopo l'intervento chirurgico, instillare una goccia nel sacco congiuntivale ogni 6 ore. La durata del trattamento   di 7 giorni. Fare attenzione a non interrompere anticipatamente la terapia.

Se si dimentica una dose, il trattamento deve essere proseguito assumendo la dose successiva come pianificato.

Dopo una settimana di trattamento con SEVENDOC collirio si raccomanda di rivalutare il paziente per stabilire se   necessario proseguire con la somministrazione di un collirio a base di corticosteroidi in monoterapia. La durata di questo trattamento pu  dipendere dai fattori di rischio del paziente e dall'esito dell'intervento chirurgico e deve essere stabilita dal medico dopo un esame con lampada a fessura e in base alla gravit  del quadro clinico. Un trattamento di follow-up con collirio a base di steroidi non dovrebbe di norma superare le 2 settimane. Fare comunque attenzione a non interrompere anticipatamente la terapia.

#### *Popolazione pediatrica:*

La sicurezza e l'efficacia di SEVENDOC nei bambini e negli adolescenti di et  inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

L'uso di SEVENDOC non   raccomandato nei bambini e negli adolescenti di et  inferiore a 18 anni.

#### *Pazienti anziani:*

Non c'  necessit  di modificare la dose nei pazienti anziani.

#### *Uso nella compromissione renale/epatica*

SEVENDOC non   stato studiato nei pazienti con compromissione renale/epatica e pertanto, SEVENDOC deve essere utilizzato con cautela in questi pazienti.

#### Modo di somministrazione

##### Uso oftalmico.

Una goccia deve essere somministrata nel canto laterale applicando, nel contempo, una pressione a livello del canto mediale per evitare il drenaggio delle gocce.

I pazienti devono essere istruiti a lavarsi le mani prima dell'uso e a evitare il contatto con la punta del contenitore e l'occhio o le aree circostanti, in quanto ci  potrebbe causare lesioni oculari.

Inoltre,   necessario informare i pazienti che le soluzioni oftalmiche, se maneggiate in modo improprio, possono venire contaminate da batteri comuni in grado di causare infezioni oculari. L'uso di soluzioni contaminate pu  arrecare gravi danni all'occhio e successiva perdita della vista.

L'occlusione nasolacrimale mediante compressione dei dotti lacrimali pu  ridurre l'assorbimento sistemico.

In caso di trattamento concomitante con altri colliri, le instillazioni devono avvenire a distanza di 15 minuti.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilit  al principio attivo levofloxacin o ad altri chinoloni, al desametasone o ad altri steroidi, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;

- Herpes simplex, cheratite, varicella e altre malattie virali della cornea e della congiuntiva;
- Infezioni oculari da micobatteri causate, ad esempio, da bacilli acido-resistenti quali *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* o *Mycobacterium avium*;
- Micosi delle strutture oculari;
- Infezioni oculari purulente non trattate.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### *Effetti oculari:*

SEVENDOC è esclusivamente per uso oftalmico. SEVENDOC non deve essere somministrato per iniezione sottocongiuntivale. La soluzione non deve essere introdotta direttamente nella camera anteriore dell'occhio.

L'uso prolungato può indurre resistenza agli antibiotici con conseguente proliferazione di organismi non sensibili, inclusi i miceti. In presenza di infezioni è necessario interrompere il trattamento e adottare una terapia alternativa. Ogni qual volta richiesto dal giudizio clinico, il paziente deve essere esaminato mediante visualizzazione ingrandita, ad esempio tramite biomicroscopia con lampada a fessura ed eventualmente colorazione con fluoresceina.

L'uso prolungato di corticosteroidi per uso topico oftalmico può causare ipertensione oculare/glaucoma, il verificarsi di tale evenienza è, tuttavia, improbabile se SEVENDOC viene utilizzato per il periodo di trattamento raccomandato (7 giorni). È in ogni caso consigliabile un controllo frequente della pressione intraoculare. Il rischio di innalzamento della pressione intraoculare indotto da corticosteroidi è maggiore nei pazienti predisposti (per es. i diabetici).

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi della vista. Se un paziente si presenta con sintomi quali visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare la visita con un oftalmologo per la valutazione delle possibili cause che possono essere collegate a complicanze postoperatorie, allo sviluppo di glaucoma o a patologie rare, quali la corioretinopatia sierosa centrale (CSC), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

I corticosteroidi per uso topico oftalmico possono rallentare la guarigione delle ferite corneali. È noto che anche i FANS per uso topico oftalmico possono rallentare o ritardare la guarigione. L'uso concomitante di FANS e steroidi per uso topico oftalmico può aumentare il rischio di problemi di guarigione.

Nei pazienti con patologie che causano assottigliamento della cornea o della sclera, è stato riscontrato che si verificano perforazioni con l'uso di corticosteroidi topici.

##### *Effetti sistemici*

I fluorochinoloni sono stati associati a reazioni di ipersensibilità anche dopo una singola dose. In presenza di una reazione allergica alla levofloxacina, interrompere il trattamento.

Durante la terapia sistemica con fluorochinoloni, compresa la levofloxacina, possono verificarsi l'infiammazione e la rottura dei tendini, in particolare nei pazienti più anziani e in quelli trattati contemporaneamente con corticosteroidi. È, pertanto, necessario essere cauti e interrompere il trattamento con SEVENDOC ai primi segni di tendinite (vedere paragrafo 4.8).

La Sindrome di Cushing e/o soppressione surrenalica associate con l'assorbimento sistemico di desametasone oculare possono verificarsi dopo terapia intensiva o continuata per lunghi periodi in pazienti predisposti, compresi bambini e pazienti trattati con inibitori del CYP3A4 (compresi ritonavir e cobicistat). In questi casi, il trattamento dovrebbe essere sospeso progressivamente.

##### *Effetti sul sistema immunitario*

L'uso prolungato (in genere si osservano entro le 2 settimane di trattamento) può anche causare infezioni oculari secondarie (batteriche, virali o micotiche), dovute alla soppressione della risposta dell'ospite o a un ritardo nella guarigione. Inoltre, i corticosteroidi per uso topico oftalmico possono favorire, aggravare o mascherare i segni e i sintomi di infezioni oculari causate da microrganismi patogeni. Il verificarsi di tali patologie è limitato se il trattamento con corticosteroidi è di breve durata, come quello suggerito con SEVENDOC.

##### *Eccipienti*

##### *Benzalconio cloruro:*

Sono stati riportati casi di irritazione agli occhi, occhio secco, alterazione del film e della superficie corneali a seguito di somministrazione oftalmica di benzalconio cloruro. Da usare con cautela nei pazienti con occhio secco e con compromissione della cornea.

I pazienti devono essere monitorati in caso di uso prolungato.

Dopo l'intervento di cataratta, i pazienti non devono portare lenti a contatto per tutta la durata del trattamento con SEVENDOC.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Dato che dopo somministrazione oculare le concentrazioni massime nel plasma di levofloxacina e desametasone sono almeno 1000 volte inferiori a quelle riferite dopo dosi orali standard, è improbabile che le interazioni con altri prodotti per uso sistemico siano clinicamente rilevanti.

L'uso concomitante di probenecid, cimetidina o ciclosporina con levofloxacina ha alterato alcuni parametri farmacocinetici della levofloxacina, ma non in misura clinicamente significativa.

L'uso concomitante di steroidi topici e FANS topici può aumentare il rischio di problemi di guarigione della cornea.

Gli inibitori del CYP3A4 (inclusi ritonavir e cobicistat) possono ridurre la clearance del desametasone potenziandone gli effetti. La combinazione deve essere evitata, a meno che il beneficio non sia superiore al rischio aumentato di effetti collaterali sistemici causati dal corticosteroide, nel qual caso i pazienti devono essere monitorati per tali effetti sistemici.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di desametasone e levofloxacina in gravidanza non sono disponibili o sono in numero limitato. I corticosteroidi attraversano la placenta. L'uso prolungato o ripetuto di corticosteroidi durante la gravidanza è stato associato a un maggiore rischio di ritardo di crescita intrauterina, a un minor peso alla nascita e al rischio di ipertensione, disturbi vascolari e insulino-resistenza in età adulta. I lattanti nati da madri che hanno assunto dosi considerevoli di corticosteroidi durante la gravidanza devono essere sottoposti ad accurati controlli per rilevare eventuali segni di iposurrenalismo. Negli studi condotti sugli animali i corticosteroidi hanno mostrato tossicità riproduttiva ed effetti teratogeni (tra cui palatoschisi; vedere paragrafo 5.3).

Dato che non può essere esclusa un'esposizione sistemica rilevante ai corticosteroidi conseguente alla somministrazione oculare, il trattamento con SEVENDOC non è raccomandato durante la gravidanza, in particolare durante i primi tre mesi, e dovrebbe essere impiegato solo dopo un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici.

##### Allattamento

La levofloxacina e i corticosteroidi sistemici vengono escreti nel latte materno. Non vi sono dati disponibili per stabilire se nel latte materno possano passare quantità di desametasone tali da produrre effetti clinici nel lattante. Un rischio per il lattante non può essere escluso. È necessario decidere se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere/sospendere la terapia con SEVENDOC, valutando il beneficio per il bambino derivante dall'allattamento con latte materno e il beneficio per la donna derivante dal trattamento.

##### Fertilità

I corticosteroidi somministrati per via sistemica possono compromettere la fertilità maschile e femminile influenzando la secrezione ormonale dell'ipotalamo e dell'ipofisi, come pure la gametogenesi nei testicoli e nelle ovaie. Non è noto se il desametasone per uso oftalmico comprometta la fertilità umana.

La levofloxacina non ha causato alcuna compromissione della fertilità nei ratti, a livelli di esposizione notevolmente più elevati rispetto all'esposizione massima nell'uomo dopo la somministrazione oculare.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Come con qualsiasi altro collirio, un offuscamento transitorio della vista o altri disturbi visivi possono pregiudicare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In caso di offuscamento della vista, il paziente deve attendere che la vista ritorni nitida prima di mettersi alla guida o usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

438 pazienti sono stati trattati con SEVENDOC nell'ambito degli studi clinici. Non si sono verificate reazioni avverse gravi. Le reazioni avverse non gravi più comunemente riportate sono irritazione dell'occhio, ipertensione oculare e cefalea.

##### Elenco tabulare delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse correlate a SEVENDOC sono state riportate nel corso di studi clinici in cui sono stati arruolati pazienti sottoposti a intervento chirurgico di cataratta (all'interno di ciascuna categoria di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di frequenza decrescente).

La frequenza delle possibili reazioni avverse di seguito elencate è stata definita sulla base della seguente convenzione:

molto comune	≥1/10
comune	≥1/100, <1/10
non comune	≥1/1.000, <1/100
rara	≥1/10.000, <1/1.000
molto rara	≤1/10.000
non nota	La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

#### SEVENDOC (combinazione di levofloxacina/desametasone)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea, disgeusia
Patologie dell'occhio	Non comune	Irritazione dell'occhio, sensazione anomala all'occhio, ipertensione oculare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Prurito
Esami diagnostici	Non comune	Pressione intraoculare aumentata (*)
(*) > 6 mmHg che significa aumento significativo della pressione intraoculare		

Le reazioni avverse osservate con i singoli principi attivi per uso oftalmico (levofloxacin o desametasone) e che possono potenzialmente manifestarsi anche con SEVENDOC sono riportate di seguito:

#### Levofloxacin

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario	Rara:	Reazioni allergiche extraoculari, incluso rash cutaneo.
	Molto rara:	Anafilassi.
Patologie del sistema nervoso	Non comune:	Cefalea.
Patologie dell'occhio	Comune:	Brucciore agli occhi, diminuzione della vista e produzione di filamenti mucosi.
	Non comune:	Formazione di croste sul margine palpebrale, chemosi, reazione papillare congiuntivale, edema palpebrale, fastidio oculare, prurito oculare, dolore oculare, iperemia congiuntivale, follicoli congiuntivali, secchezza oculare, eritema palpebrale e fotofobia.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune:	Rinite.
	Molto rara:	Edema laringeo.

#### Desametasone

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie dell'occhio	Molto comune	Aumento della pressione intraoculare.*
	Comune	Fastidio*, irritazione*, bruciore*, dolore puntorio*, prurito* e visione offuscata*.
	Non comune	Reazioni allergiche e di ipersensibilità, ritardata guarigione delle ferite, cataratta capsulare posteriore*, infezioni opportunistiche, glaucoma*.
	Molto rara	Congiuntivite, midriasi, ptosi, uveite indotta da corticosteroidi, calcificazioni corneali, cheratopatia cristallina, alterazioni dello spessore corneale*, edema corneale, ulcera corneale e perforazione corneale.
Patologie della cute e tessuto sottocutaneo	Molto rara	Edema facciale.
Patologie endocrine	Frequenza non nota	Sindrome di Cushing, soppressione surrenalica.

\* vedere il paragrafo Descrizione di alcune reazioni avverse

#### Descrizione di selezionate reazioni avverse

##### *Aumento della pressione intraoculare*

Possono manifestarsi aumento della pressione intraoculare (PIO) e glaucoma. L'uso prolungato di corticosteroidi può comportare ipertensione oculare/glaucoma (in particolare nei pazienti con precedente PIO indotta da steroidi o con PIO elevata o glaucoma preesistenti). Bambini e anziani possono essere particolarmente suscettibili all'insorgere di PIO indotta da steroidi (vedere paragrafo 4.4). Anche i diabetici sono più soggetti a sviluppare cataratte sottocapsulari dopo somministrazione prolungata di steroidi topici.

##### *Reazioni avverse post-procedurali*

Nel corso degli studi clinici sono stati segnalati disturbi oculari (per es. edema corneale, irritazione dell'occhio, sensazione anomala all'occhio, aumento della lacrimazione, astenopia, disturbi della cornea, secchezza oculare, dolore oculare, fastidio oculare, uveite, visione offuscata, luminosità visiva, congiuntivite) e nausea. Queste reazioni sono generalmente lievi e transitorie e si reputa siano connesse all'intervento stesso di cataratta.

##### *Possibili reazioni avverse connesse alla cornea*

Nelle patologie che causano assottigliamento della cornea, l'uso topico di steroidi può talora comportare perforazione corneale (vedere paragrafo 4.4).

Molto raramente sono stati riportati casi di calcificazione della cornea associati all'uso di colliri contenenti fosfati in pazienti con cornea significativamente danneggiata.

*Ulteriori reazioni avverse osservate con l'uso prolungato del principio attivo levofloxacina che possono potenzialmente verificarsi anche con SEVENDOC*

Rotture dei tendini della spalla, della mano, del tendine di Achille e di altri tendini, che hanno richiesto una riparazione chirurgica, o hanno comportato un'invalidità prolungata, sono state riferite in pazienti trattati con fluorochinoloni per via sistemica. Studi ed esperienze post-marketing con i chinoloni per via sistemica indicano che il rischio di tali rotture può essere aumentato nei pazienti trattati con corticosteroidi, in particolare nei pazienti geriatrici e nei tendini sottoposti a sollecitazioni elevate, incluso il tendine di Achille (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### **4.9 Sovradosaggio**

La quantità totale di levofloxacina e desametasone 21-Fosfato contenuta nel flaconcino di SEVENDOC è troppo esigua per indurre effetti tossici dopo un'assunzione accidentale.

In caso di sovradosaggio topico il trattamento deve essere interrotto. In caso di irritazione prolungata, sciacquare l'occhio/gli occhi con acqua sterile.

La sintomatologia dovuta a ingestione accidentale non è nota. Il medico può considerare la lavanda gastrica o l'emesi.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antinfiammatori e antinfettivi in combinazione, corticosteroidi e antinfettivi in combinazione.

Codice ATC: S01C A01

SEVENDOC è una combinazione fissa di due principi attivi: levofloxacina e desametasone.

#### **Levofloxacina:**

##### Meccanismo d'azione:

La levofloxacina, L-isomero attivo dell'ofloxacina, è un agente antibatterico della classe dei fluorochinoloni che inibisce le topoisomerasi batteriche di tipo II: DNA girasi e topoisomerasi IV. I target della levofloxacina sono principalmente la DNA girasi nei batteri Gram-negativi e la topoisomerasi IV nei batteri Gram-positivi. Lo spettro di attività contro i patogeni oculari include microrganismi aerobi Gram-positivi (per es. *S. aureus* MSSA, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* e gli streptococchi del gruppo viridans), batteri aerobi Gram-negativi (per es. *E. coli*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, isolati ambientali di *P. aeruginosa*) e altri organismi (per es. *Chlamydia trachomatis*).

##### Meccanismo di resistenza

La resistenza batterica alla levofloxacina può svilupparsi principalmente attraverso due meccanismi principali: una riduzione della concentrazione intrabatterica del farmaco o alterazioni dei suoi enzimi target. L'alterazione del sito target deriva da mutazioni dei geni cromosomici che codificano la DNA girasi (*gyrA* e *gyrB*) e la topoisomerasi IV (*parC* e *parE*; *grlA* e *grlB* nello *Staphylococcus aureus*). La resistenza dovuta a una bassa concentrazione intrabatterica del farmaco può essere legata a un'alterazione delle porine della membrana esterna (*OmpF*), con conseguente riduzione del passaggio dei fluorochinoloni all'interno dei batteri Gram-negativi, oppure alle pompe di efflusso. La resistenza mediata dalle pompe di efflusso è stata descritta in pneumococchi (*PmrA*), stafilococchi (*NorA*), anaerobi e batteri Gram-negativi. Infine, una resistenza ai chinoloni mediata dai plasmidi (determinata dal gene *qnr*) è stata descritta nella *Klebsiella pneumoniae* e nell'*E. coli*.

##### Resistenza crociata

Può verificarsi una resistenza crociata tra i fluorochinoloni. Le singole mutazioni possono non comportare resistenza clinica, tuttavia le mutazioni multiple generalmente comportano resistenza clinica a tutti i farmaci appartenenti alla classe dei fluorochinoloni. Le porine alterate della membrana esterna e i sistemi di efflusso possono avere un'ampia specificità di substrato, individuando diverse classi di agenti antibatterici, con conseguente resistenza multipla.

##### Criteri interpretativi dei saggi di sensibilità

Non ci sono criteri interpretativi.

#### **Desametasone:**

##### Meccanismo d'azione:

I corticosteroidi come il desametasone sopprimono l'espressione delle molecole di adesione delle cellule endoteliali vascolari, delle ciclossigenasi I o II e delle citochine. Tale azione culmina in un'espressione ridotta dei mediatori proinfiammatori e nella soppressione dell'adesione dei leucociti circolanti all'endotelio vascolare, impedendo pertanto la loro migrazione nel tessuto oculare infiammato. Il desametasone esercita una spiccata attività antinfiammatoria con un'attività mineralcorticoidica limitata rispetto ad alcuni altri steroidi, ed è uno dei più importanti agenti antinfiammatori.

#### Efficacia clinica:

L'efficacia di SEVENDOC è stata indagata in uno studio controllato per valutare la non inferiorità di SEVENDOC rispetto al trattamento standard con una formulazione commerciale di tobramicina (0,5%) e desametasone (0,1%) in gocce oculari, per la prevenzione e il trattamento dell'infiammazione e per la prevenzione delle infezioni associate all'intervento chirurgico per cataratta negli adulti. Allo Sperimentatore addetto alla valutazione dei parametri dello studio non è stata resa nota l'assegnazione del trattamento. I pazienti che dopo l'intervento di cataratta non presentavano complicanze sono stati assegnati a SEVENDOC collirio, 1 goccia 4 volte al giorno per 7 giorni, seguito da desametasone 0,1% collirio, 1 goccia 4 volte al giorno, per altri 7 giorni, o al trattamento di riferimento con tobramicina + desametasone collirio, 1 goccia 4 volte al giorno per 14 giorni.

I dati di efficacia sono disponibili in 395 pazienti trattati con SEVENDOC e in 393 pazienti trattati con il prodotto di riferimento dopo l'intervento di cataratta. Dopo 14 giorni di trattamento, la percentuale di pazienti che non presenta segni di infiammazione (endpoint primario dello studio) nel gruppo SEVENDOC seguito da desametasone è del 95,19%, rispetto al 94,91% del gruppo tobramicina + desametasone. La differenza tra le due percentuali è di 0,0028 (IC al 95%: [-0,0275; 0,0331]), dimostrano pertanto la non inferiorità del regime di trattamento sperimentale rispetto a quello di riferimento. Nel corso dello studio l'endofalmita non è stata riscontrata in nessuno dei due gruppi. Nel braccio SEVENDOC, i segni di infiammazione della camera anteriore sono risultati assenti nel 73,16% dei pazienti al giorno 4 e nell'85,57% dei pazienti al giorno 8 successivi all'intervento chirurgico. Nel braccio tobramicina + desametasone, i segni di infiammazione della camera anteriore sono risultati assenti nel 76,84% dei pazienti al giorno 4 e nell'86,77% dei pazienti al giorno 8. L'iperemia congiuntivale è già assente al giorno 4 nell'85,75% dei pazienti del braccio SEVENDOC rispetto all'82,19% del braccio tobramicina + desametasone. Il profilo di sicurezza è risultato simile in entrambi i gruppi.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con SEVENDOC in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione e il trattamento dell'infiammazione e per la prevenzione delle infezioni associate all'intervento chirurgico per cataratta (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

L'instillazione oculare di SEVENDOC comporta l'assorbimento di entrambi i principi attivi nei tessuti oculari e, in misura molto minore, nella circolazione sistemica.

Nei conigli, dopo instillazione oculare, le concentrazioni plasmatiche di levofloxacina aumentano con la dose, sia dopo somministrazione singola, sia dopo somministrazione ripetuta. I livelli di desametasone sodio fosfato misurati nel plasma sono bassi. Infatti, il desametasone sodio fosfato viene rapidamente metabolizzato *in vivo* in desametasone, che è il metabolita attivo. L'esposizione al desametasone aumenta con la dose e dopo dosi ripetute è evidente un lieve accumulo sia di levofloxacina sia di desametasone. Nei tessuti oculari (umore acqueo, cornea e congiuntiva) i livelli di levofloxacina e di desametasone risultano superiori ai livelli massimi plasmatici dopo dosi singole e ripetute. In particolare, dopo 28 giorni di trattamento i livelli di levofloxacina e desametasone nei tessuti oculari sono superiori alla  $C_{max}$  plasmatica da 50 a 100 volte e da 3 a 4 volte, rispettivamente.

Centoventicinque pazienti sottoposti a intervento chirurgico di cataratta sono stati assegnati in modo casuale a 3 gruppi: levofloxacina, desametasone e SEVENDOC. Una goccia di ciascun farmaco è stata somministrata 90 e 60 minuti prima della paracentesi limbare. La media dei valori osservati per la concentrazione di levofloxacina era di 711,899 ng/ml (IC al 95%: 595,538; 828,260) nel gruppo SEVENDOC, e di 777,307 ng/ml (IC al 95%: 617,220; 937,394) con somministrazione della sola levofloxacina. Le concentrazioni di levofloxacina nell'umore acqueo sono ben al di sopra delle concentrazioni minime inibitorie per i patogeni oculari nello spettro di attività della levofloxacina.

Quando SEVENDOC è stato somministrato con desametasone si è raggiunta una concentrazione nell'umore acqueo di 11,774 ng/ml (IC al 95%: 9,812; 13,736) rispetto ai 16,483 ng/ml (IC al 95%: 13,736; 18,838) con somministrazione del solo desametasone.

Sia la levofloxacina sia il desametasone vengono eliminati con le urine.

#### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi sulla tossicità oculare per dosi ripetute condotti nei conigli con la combinazione fissa di levofloxacina/desametasone per un periodo di 28 giorni hanno evidenziato tossicità sistemiche attribuibili a effetti farmacologici esagerati del desametasone (necrosi focale delle cellule tubulari e glomerulopatia con necrosi e/o depositi ialini nei reni, ipertrofia epatica con inclusioni ialine intracellulari e necrosi di singole cellule, atrofia della corteccia surrenale e diminuzione dei linfociti dovuta ad atrofia della milza, del timo e dei linfonodi).

Tali effetti sono stati osservati solo a esposizioni circa 3 volte superiori rispetto a quelle raggiunte alla massima dose oftalmica raccomandata per l'uomo, a indicare la scarsa rilevanza nell'uso clinico.

Gli studi condotti sugli animali hanno dimostrato che gli inibitori della girasi causano disturbi nella crescita delle articolazioni portanti. Nel ratto e nel cane la levofloxacina, come altri fluorochinoloni, ha mostrato effetti sulla cartilagine (formazione di vesciche e cavità) dopo dosi elevate per via orale.

#### Genotossicità e cancerogenicità

Il desametasone e la levofloxacina non rivelano alcun potenziale genotossico o cancerogeno clinicamente rilevante.

#### Tossicità riproduttiva:

La levofloxacina non ha influenzato la fertilità e ha compromesso lo sviluppo embrio-fetale negli animali solo a esposizioni notevolmente più elevate di quelle raggiungibili con la dose terapeutica per via oftalmica raccomandata per l'uomo. La somministrazione topica e sistemica di desametasone ha compromesso la fertilità maschile e femminile e

indotto effetti teratogeni che comprendono formazione di palatoschisi, ritardo di crescita intrauterina e mortalità fetale. È stata osservata anche una tossicità peri- e postnatale del desametasone.

Potenziale fototossico:

Gli studi nel topo, dopo dosaggio sia orale sia endovenoso, hanno mostrato che la levofloxacin svolge un'attività fototossica solo a dosi molto elevate.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio diidrogeno fosfato monoidrato  
Disodio fosfato dodecaidrato  
Sodio citrato  
Benzalconio cloruro  
Sodio idrossido/acido cloridrico (per la correzione del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.  
Eliminare entro 28 giorni dopo la prima apertura.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna precauzione particolare per la conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone da 5 ml in polietilene a bassa densità (LDPE), con un contagocce in LDPE e un tappo a vite in polietilene ad alta densità (HDPE).  
Confezione da: 1 flacone x 5 ml

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

L'antibiotico non utilizzato o la soluzione antibiotica residua e i materiali utilizzati per la somministrazione devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

DOC Generici S.r.l., Via Turati 40, 20121 Milano – Italia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

SEVENDOC 1 mg/ml + 5 mg/ml collirio soluzione 1 flacone in LDPE da 5 ml con contagocce AIC n.047869019

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Ottobre 2020

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Ottobre 2020