



Refobacin® Augentropfen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Refobacin® Augentropfen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 5 mg Gentamicinsulfat (entspr. 3 mg Gentamicin).

Sonstige Bestandteile: Benzalkoniumchlorid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Farblose, wässrige Augentropfen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bakterielle Infektionen des vorderen Augenabschnitts, bei denen eine durch Gentamicin-empfindliche Erreger verursachte Infektion vorliegt, wie Konjunktivitis, Blepharitis, Keratitis, Hordeolum und Keratokonjunktivitis. Infektionsprophylaxe bei Verletzungen des vorderen Augenabschnittes, z. B. durch Fremdkörper; bei intraokulären Eingriffen, insbesondere bei Linsenextraktionen.

Angaben zum Wirkungsspektrum und zur Resistenzsituation siehe Punkt 5.1. „Pharmakodynamische Eigenschaften“.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Jeweils 1 Tropfen wird 4- bis 6-mal täglich in den unteren Bindehautsack gegeben (in schweren Fällen häufiger, bis stündlich). Ein Tropfen entspricht ca. 32 µl.

Art der Anwendung

Refobacin Augentropfen sind so lange anzuwenden, solange ein bakterieller Befund besteht. Die Behandlungsdauer von maximal 2–3 Wochen sollte nicht überschritten werden.

Bei schweren, insbesondere intraokulären Infektionen sowie bei drohender Infektion des gesamten Auges sind zusätzlich Injektionen von Refobacin Ampullen unter die Bindehaut und/oder i.m.- bzw. i.v.-Anwendungen angezeigt.

4.3 Gegenanzeigen

Refobacin Augentropfen dürfen nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegenüber Gentamicin, anderen Aminoglykosiden oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Refobacin Augentropfen sind nicht zur Anwendung am Ohr bestimmt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sollte der behandelnde Arzt aufgrund der Schwere der Erkrankung eine höhere Dosierung als angegeben (s. Punkt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“) für notwendig halten, so ist zu berücksichtigen, dass es in Einzelfällen zu Überdosierungserscheinungen kommen kann.

Hierbei können Defekte (Ulzerationen) der Augenbindehaut auftreten. In solchen Fällen sollten Refobacin Augentropfen in der

Dosis reduziert oder ganz abgesetzt werden. Gegebenenfalls muss mit einem anderen Antibiotikum weiterbehandelt werden.

In der Regel sollten bei der vorliegenden Erkrankung keine Kontaktlinsen getragen werden. Falls in besonderen Fällen doch Kontaktlinsen getragen werden müssen, sollten Refobacin Augentropfen möglichst nicht unmittelbar vor bzw. während des Tragens von weichen Kontaktlinsen angewendet werden.

Benzalkoniumchlorid kann Irritationen am Auge hervorrufen. Der Kontakt mit weichen Kontaktlinsen ist zu vermeiden. Benzalkoniumchlorid kann zur Verfärbung weicher Kontaktlinsen führen. Kontaktlinsen sind vor der Anwendung von Refobacin Augentropfen zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gentamicin ist inkompatibel mit Amphotericin B, Heparin, Sulfadiazin, Cephalotin und Cloxacillin. Die gleichzeitige lokale Applikation von Gentamicin mit einem dieser Mittel kann sichtbare Niederschläge im Bindehautsack verursachen. (siehe auch Punkt 6.2 Inkompatibilitäten)

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Gentamicin durchdringt die Plazentaschranke und erreicht im fetalen Gewebe und in der Amnionflüssigkeit messbare Konzentrationen. Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Refobacin Augentropfen während der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3).

Gentamicin ist in der Schwangerschaft kontraindiziert. Bei lokaler Anwendung von Refobacin Augentropfen am Auge sind jedoch die angewandten Mengen und die systemische Verfügbarkeit gering. Schäden für das Kind sind nicht zu erwarten.

Stillzeit

Gentamicin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Aufgrund der lokalen Anwendung am Auge ist jedoch mit einer geringen systemischen Verfügbarkeit zu rechnen. Refobacin Augentropfen können während der Stillzeit angewendet werden.

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

Bisher liegen keine Hinweise vor, dass unter der Therapie mit Refobacin Augentropfen die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen beeinträchtigt ist, gleiches gilt auch für Arbeiten ohne sicheren Halt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ≥ 1/10
 Häufig: ≥ 1/100 bis < 1/10
 Gelegentlich: ≥ 1/1000 bis < 1/100
 Selten: ≥ 1/10 000 bis < 1/1000
 Sehr selten: < 1/10 000
 Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Augenerkrankungen

Sehr selten:

Pupillenerweiterung (Mydriasis) des behandelten Auges.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig:

Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. vorübergehend ein leichtes Brennen, sowie Kontaktsensibilisierungen (Bereitschaft zur Kontaktallergie).

Gentamicinhaltige Augenpräparate können zu Wundheilungsstörungen nach Corneaverletzungen führen.

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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Sollte der behandelnde Arzt aufgrund der Schwere der Erkrankung eine höhere Dosierung als angegeben (s. Punkt 4.2 „Dosierung, Dauer und Art der Anwendung“) für notwendig halten, so ist zu berücksichtigen, dass es in Einzelfällen zu Überdosierungserscheinungen kommen kann.

Hierbei können Defekte (Ulzerationen) der Augenbindehaut auftreten. In solchen Fällen sollten Refobacin Augentropfen in der Dosis reduziert oder ganz abgesetzt werden. Gegebenenfalls muss mit einem anderen Antibiotikum weiterbehandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Gentamicin ist ein parenterales Antibiotikum aus der Gruppe der Aminoglykoside. Es stellt ein Gemisch aus den strukturell sehr ähnlichen Homologen Gentamicin C₁, C_{1a} und C₂ dar.

ATC-Code: S01AA11

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Gentamicin beruht auf einer Störung der Proteinbiosynthese am bakteriellen Ribosom durch Interaktion mit der rRNS und nachfolgender Hemmung der Translation. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Gentamicin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Enzymatische Inaktivierung: Die enzymatische Modifikationen der Aminoglykosidmoleküle ist der häufigste Resistenzmechanismus. Hierfür sind Acetyltransferasen, Phosphotransferasen oder Nukleotidyltransferasen verantwortlich, die zumeist plasmidkodiert sind.
- Verminderte Penetration und aktiver Efflux: Diese Resistenzmechanismen finden sich vor allem bei *Pseudomonas aeruginosa*.
- Veränderung der Zielstruktur: Modifikationen innerhalb der Ribosomen kommen nur gelegentlich als Ursache einer Resistenz vor.

Es besteht eine weitgehende Kreuzresistenz von Gentamicin mit anderen Aminoglykosidantibiotika.

Grenzwerte

Die Testung von Gentamicin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Nicht spezies-spezifische Grenzwerte*	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Gentamicin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Gentamicin anzustreben. Die in nachfolgender Tabelle angegebenen Informationen stammen aus einer Resistenzstudie (Untersuchungszeitraum Juni bis November 2004), die in 35 medizinischen Laboren mit 1470 Bakterienstämmen durchgeführt worden ist.

Die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen erfolgte mittels der Mikro-Bouillondilution entsprechend DIN 58940-8. Zur Einstufung der Bakterien als empfindlich oder resistent fanden die Grenzwerte Berücksichtigung, die vom DIN Normen-

ausschuss für systemische Therapie festgelegt wurden:

DIN-Grenzwerte:

sensibel ≤ 1 mg/l
intermediär > 1–≤ 4 mg/l
resistent > 4 mg/l

Üblicherweise empfindliche Spezies
Gram-positive Aerobier
<i>Staphylococcus aureus</i>
Vergrünende Streptokokken
<i>Corynebacterium</i> spp.
<i>Bacillus</i> spp.
Gram-negative Aerobier
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> und <i>Klebsiella pneumoniae</i>)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Acinetobacter lwoffii</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Gram-positive Aerobier
Koagulase-negative Staphylokokken
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Andere Streptokokken (außer Viridans-Gruppe)
<i>Enterococcus</i> spp.
Gram-negative Aerobier
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Den Resistenzangaben liegen die o. g. DIN-Grenzwerte zugrunde, die sich auf systemische Anwendung beziehen. Nach lokaler Applikation am Auge werden meist sehr hohe Konzentrationen erzielt, somit ist es durchaus möglich, dass sich ein typisch appliziertes Antibiotikum klinisch als wirksam erweist, obwohl der Erreger im In-vitro-Test als resistent klassifiziert wurde.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach parenteraler Gabe (i. m. oder i. v.) von Refobacin wird Gentamicin sehr rasch resorbiert, es werden bereits nach 30 bis 60 Minuten maximale Serumkonzentrationen erreicht.

Eine Resorption von Gentamicin wurde nach lokaler Applikation einer Lösung am Auge nicht bzw. bei stark geschädigter Augenschleimhaut nur in geringem, zu vernachlässigendem Ausmaß festgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Gentamicin zeigte in verschiedenen Tierpezies (i. m. Applikation) nephrotoxische und ototoxische Wirkungen. Bei topischer Anwendung am Auge ist aufgrund der zu vernachlässigenden geringen Resorption

kaum mit systemisch toxischen Wirkungen zu rechnen.

In bisherigen Untersuchungen zeigte Gentamicin keine mutagenen Wirkungen. Langzeitstudien zur Überprüfung eines kanzerogenen Potentials liegen nicht vor.

Gentamicin zeigte in Ratten nach i. m. Verabreichung sehr hoher Dosen (75 mg/kg KG) zu verschiedenen Zeitpunkten der Gestation eine transplazentare Nierentoxizität. In Meerschweinchen führte eine tägliche i. m. Gabe von 4 mg/kg KG Gentamicin von Tag 48 bis 54 der Gestation zu einer vorübergehenden transplazentaren Nierentoxizität. Von anderen Aminoglykosiden ist bekannt, dass sie zu einer Innenohrschädigung des Feten führen können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

0,06 mg Benzalkoniumchloridlösung (50%ige Lösung), Natriummetabisulfid (Ph. Eur.), Kaliumdihydrogenphosphat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.), Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Gentamicin ist inkompatibel mit Amphotericin B, Heparin, Sulfadiazin, Cephalotin und Cloxacillin. Die gleichzeitige lokale Applikation von Gentamicin mit einem dieser Mittel kann sichtbare Niederschläge im Bindehautsack verursachen (siehe auch Punkt 4.5 Wechselwirkungen).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2,5 Jahre

Nach Anbruch nicht länger als 4 Wochen verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen mit 5 ml
Klinikpackung mit 50 ml (10 x 5 ml)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
64289 Darmstadt

E-Mail: medizinparker@merckserono.de

Kostenfreie Service-Nummer:
Telefon: 0800 42 88 373
Telefax: (06151) 6285-816

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Refobacin Augentropfen:
6154341.00.00



Refobacin® Augentropfen

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Refobacin Augentropfen:
12.04.2005

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt