

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TOBRADEX® 3mg/ml / 1mg/ml Augentropfensuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Augentropfensuspension enthält:
Tobramycin 3 mg und Dexamethason 1 mg
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Benzalkoniumchlorid

Vollständige Auflistung der Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfensuspension, weiße bis weißliche Suspension

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen und Vorbeugung von Infektionen in Zusammenhang mit Kataraktoperationen bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Während der Wachphasen einen Tropfen alle 4 bis 6 Stunden in den Bindehautsack des betroffenen Auges (bzw. der betroffenen Augen) eintropfen. In den ersten 24 bis 48 Stunden kann die Dosierung während der Wachphasen auf einen Tropfen alle zwei Stunden erhöht werden. Die Therapiedauer sollte 14 Tage betragen, aber 24 Tage nicht überschreiten. Die Anwendungsfrequenz sollte allmählich in Abhängigkeit von der Verbesserung der klinischen Symptome reduziert werden. Es ist darauf zu achten, dass die Therapie nicht vorzeitig abgebrochen wird.

Ältere Patienten

Klinischen Studien zufolge ist für ältere Patienten keine Anpassung der Dosis erforderlich.

Kinder und Jugendliche

TOBRADEX kann bei Kindern ab 2 Jahren in der gleichen Dosierung wie bei Erwachsenen angewendet werden. Aktuelle Daten sind in Abschnitt 5.1 aufgelistet. Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von TOBRADEX sind an Kindern unter 2 Jahren nicht untersucht worden und es liegen keine Daten darüber vor.

Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

TOBRADEX ist bei diesen Patientengruppen nicht untersucht worden.

Art der Anwendung

Die Flasche vor Gebrauch gut schütteln. Es ist darauf zu achten, dass die Tropferspitze der Flasche nicht mit den Augenlidern, dem umgebenden Bereich und anderen Oberflächen in Berührung kommt, um eine Verunreinigung der Tropferspitze und der Suspension zu vermeiden. Die Flasche fest verschlossen halten, wenn sie nicht in Gebrauch ist. Nach dem ersten Öffnen der Verschlusskappe ist der Anbruchschutzring

lose und sollte vor der ersten Anwendung entfernt werden.

Ein sanftes Schließen des Augenlids/der Augenlider und das Verschießen des Tränenkanals für mindestens 1 Minute nach der Anwendung wird empfohlen. Dadurch kann die systemische Aufnahme von Arzneimitteln, die über die Augen verabreicht werden, verringert und das Auftreten von systemischen Nebenwirkungen gemindert werden.

Bei der Anwendung anderer topischer okulärer Arzneimittel sollte ein Abstand von 5 Minuten zwischen den aufeinanderfolgenden Anwendungen eingehalten werden. Augensalben sollten dabei zuletzt angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Tobramycin, Dexamethason oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.
- Herpes-simplex-Keratitis.
- Vaccinia-, Varicella- und andere Viruserkrankungen der Hornhaut und Bindehaut.
- Mykobakterielle Infektionen des Auges, verursacht durch, aber nicht beschränkt auf säurebeständige Bakterien wie *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* oder *Mycobacterium avium*.
- Pilzkrankungen der Augenstrukturen oder unbehandelte parasitäre Augeninfektionen.
- Unbehandelte eitrige Infektionen des Auges.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

TOBRADEX ist nur zur topischen Anwendung und nicht zur Injektion oder Einnahme bestimmt.

Die langfristige Anwendung topischer ophthalmologischer Kortikosteroide (d. h. länger als die Höchstdauer in klinischen Studien [24 Tage]) kann zu einer Erhöhung des Augeninnendrucks (Glaukom) mit daraus folgender Schädigung des Sehnervs sowie zur Verminderung der Sehschärfe und zu Gesichtsfelddefekten führen. Auch die Entstehung einer hinteren subkapsulären Katarakt ist möglich.

Sehstörung

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

Der Augeninnendruck sollte regelmäßig kontrolliert werden. Dies ist besonders bei pädiatrischen Patienten wichtig, die dexamethasonhaltige Arzneimittel erhalten, da die Gefahr einer steroidbedingten okulären Hypertension bei Kindern unter 6 Jahren größer sein kann und früher eintreten kann als eine Reaktion auf Steroide bei Erwach-

senen. Die Häufigkeit und die Dauer der Behandlung sollten sorgfältig abgewogen werden, und der intraokulare Druck sollte von Beginn der Behandlung an überwacht werden, um einen frühen und starken Anstieg des steroidbedingten intraokularen Drucks bei Kindern zu erkennen.

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

Das Risiko einer kortikosteroid-induzierten Erhöhung des Augeninnendrucks und/oder einer Kataraktbildung ist bei prädisponierten Patienten (z. B. Diabetes) erhöht.

Eine Langzeitanwendung kann auch sekundäre Augeninfektionen aufgrund einer Unterdrückung der Immunreaktion zur Folge haben. Kortikosteroide können die Schutzfunktion gegen bakterielle, virale, fungale oder parasitäre Infektionen einschränken und diese begünstigen. Außerdem können sie die klinischen Zeichen einer Infektion maskieren.

Bei einigen Patienten kann eine Sensibilität gegenüber topischen Aminoglykosiden auftreten. Die Schwere der Überempfindlichkeitsreaktion kann von lokalen Effekten bis zu generalisierten Effekten wie Erythem, Jucken, Urtikaria, Hautausschlag, Anaphylaxie, anaphylaktische Reaktionen oder bullösen Reaktionen reichen. Sollte sich beim Gebrauch dieses Arzneimittels eine Hypersensitivität entwickeln, ist das Präparat abzusetzen.

Kreuzüberempfindlichkeiten gegen andere Aminoglykoside können auftreten. Bei Patienten, die gegen topisches Tobramycin sensibilisiert sind, besteht die Möglichkeit, dass sie auch auf andere topische oder systemische Aminoglykoside sensibilisiert sind.

Bei Patienten unter systemischer Aminoglykosidtherapie sind schwerwiegende Nebenwirkungen einschließlich Neurotoxizität, Ototoxizität und Nephrotoxizität aufgetreten. Die gleichzeitige systemische und lokale Gabe von Aminoglykosiden sollte unter Vorsicht erfolgen.

Bei Patienten mit persistierenden Hornhautulzerationen besteht der Verdacht auf Pilzinfektionen. Beim Auftreten von Pilzinfektionen sollte die Kortikosteroidtherapie beendet werden.

Die längere Anwendung von Antibiotika wie Tobramycin kann zu einem verstärkten Wachstum nicht suszeptibler Organismen einschließlich Pilzen führen. Beim Auftreten einer Superinfektion sollte eine adäquate Therapie initialisiert werden.

Topische ophthalmologische Kortikosteroide können die korneale Wundheilung verzögern. Auch topische NSAR sind für eine verlangsamte oder verzögerte Wundheilung bekannt. Die gleichzeitige Anwendung topischer NSAR und topischer Ste-

roide kann das Potential für Wundheilungsprobleme erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Erkrankungen, die ein Dünnerwerden von Sklera oder Hornhaut verursachen, können durch die Anwendung topischer Kortikosteroide Perforationen entstehen.

Es liegen Berichte vor, dass das in diesem Präparat verwendete Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid eine Keratopathia punctata und/oder eine toxisch ulzerierende Keratopathie verursachen kann.

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 zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zur topischen Anwendung am Auge werden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen beschrieben.

Die gleichzeitige Anwendung topischer NSAR und topischer Steroide kann das Potential für Wundheilungsprobleme der Cornea erhöhen.

Dexamethason wird über Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert. CYP3A4-Inhibitoren (einschließlich Ritonavir und Cobicistat) können die Dexamethason-Clearance verringern, was zu verstärkter Wirkung und Nebennierensuppression/Cushing-Syndrom 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

Für die topische Anwendung von Tobramycin und Dexamethason am Auge liegen keine oder keine hinreichenden Daten für die Anwendung bei Schwangeren vor. Tobramycin passiert nach intravenöser Anwendung bei Schwangeren die Plazentaschranke zum Fötus. Eine durch Tobramycin intrauterin hervorgerufene Ototoxizität ist nicht zu erwarten. Eine länger andauernde oder wiederholte Anwendung von Kortikosteroiden während der Schwangerschaft wurde mit einem erhöhten Risiko für intrauterine Wachstumsverzögerung in Verbindung gebracht. Kinder, deren Müttern während der Schwangerschaft erhebliche Dosen von Kortikosteroiden erhalten haben, sollten sorgfältig auf Anzeichen von Hypoadrenalismus beobachtet werden.

Tierexperimentelle Studien haben nach systemischer Verabreichung von Tobramycin und Dexamethason Reproduktionstoxizität gezeigt. Diese Effekte wurden bei Expositionen beobachtet, die als ausreichend hoch über der maximalen okularen Dosierung beim Menschen betrachtet wurden,

die bei Anwendung des Produkts durch die Mutter entsteht (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von TOBRADEX in der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Tobramycin geht nach systemischer Verabreichung in die Muttermilch über. Es liegen keine Daten zum Übergang von Dexamethason in die Muttermilch vor. Es ist nicht bekannt, ob Tobramycin und Dexamethason nach der topischen okularen Verabreichung in die Muttermilch übergehen. Es ist unwahrscheinlich, dass die Menge an Tobramycin und Dexamethason in der Muttermilch nachweisbar wäre oder dass sie eine klinische Auswirkung auf das Kind hätte, da das Produkt topisch angewendet wird.

Ein Risiko für das gestillte Kind kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu entscheiden, ob abgestellt wird oder die Behandlung abgebrochen bzw. darauf verzichtet wird. Dabei sollte der Nutzen des Stillens für den Säugling und der Nutzen der Behandlung der Mutter abgewägt werden.

Fertilität

Zur Auswirkung von Tobramycin auf die Fertilität von Menschen oder Tieren wurden keine Studien durchgeführt. Zur Bewertung der Auswirkung von Dexamethason auf die männliche oder weibliche Fertilität liegen begrenzte klinische Daten vor.

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

TOBRADEX hat keinen oder nur einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Es wurden keine Studien zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Wie bei

vielen Augentropfen kann es vorübergehend zu verschwommenem Sehen oder anderen Sehbeeinträchtigungen kommen, die die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen erschweren können. Patienten dürfen erst wieder am Straßenverkehr teilnehmen, ohne sicheren Halt arbeiten oder Maschinen bedienen, wenn diese Beeinträchtigung abgeklungen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien mit mehr als 1600 Patienten wurde TOBRADEX bis zu 6-mal täglich angewendet. Keine schwerwiegenden ophthalmologischen oder systemischen Nebenwirkungen wurden in diesen Studien berichtet, die sich auf TOBRADEX oder einen der Bestandteile der Kombination zurückführen ließen.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen mit TOBRADEX waren Augenschmerzen, erhöhter intraokulärer Druck, Augenirritationen (Brennen nach der Applikation) und Augenjucken bei weniger als 1% der Patienten.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von TOBRADEX in klinischen Studien oder nach der Markteinführung berichtet und werden folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) oder nicht bekannt (kann aufgrund der vorliegenden Daten nicht abgeschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1

Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Cushing-Syndrom, Nebennierensuppression (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerzen
	Nicht bekannt	Schwindelgefühl
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Augenschmerzen, Augenjucken, Augenbeschwerden, erhöhter Augeninnendruck, Bindehautödem, intraokulärer Druck erhöht, Augenreizung
	Selten	Keratitis, Augenallergie, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4), trockenes Auge, okuläre Hyperämie
	Nicht bekannt	Augenlidödem, Erythem des Augenlids, Mydriasis, Tränensekretion verstärkt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Rhinorrhoe, Laryngospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Selten	Geschmacksstörung
	Nicht bekannt	Übelkeit, Schmerzen im Oberbauch
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Nicht bekannt	Erythema multiforme, Ausschlag, Schwellung des Gesichts, Pruritus

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden bei Anwendung von Dexamethason-Augentropfensuspension beobachtet:

Siehe Tabelle 2

Folgende Nebenwirkungen wurden bei Anwendung von Tobramycin Augentropfen beobachtet:

Siehe Tabelle 3

Die Langzeitanwendung von topischen okulären Kortikosteroiden kann den intraokulären Druck erhöhen und zu Schädigung des Sehnervenkopfes, verminderter Sehschärfe, Gesichtsfelddefekten, Bildung einer posterioren subkapsulären Katarakt und verzögerter Wundheilung führen.

Aufgrund des enthaltenen Kortikosteroids besteht bei Erkrankungen mit vorbestehender verminderter Dicke von Hornhaut oder Sklera ein erhöhtes Perforationsrisiko vor allem nach Langzeitbehandlung (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Anwendung von Kombinationspräparaten aus Kortikosteroiden und antimikrobiellen Wirkstoffen traten Sekundärinfektionen auf. Die Langzeitanwendung von Steroiden begünstigt insbesondere das Entstehen von Pilzinfektionen der Hornhaut.

Bei Patienten unter systemischer Tobramycintherapie wurden schwerwiegende Nebenwirkungen einschließlich Neurotoxizität, Ototoxizität und Nephrotoxizität bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Bei manchen Patienten erfolgt eine Sensibilisierung durch Kontakt mit topisch angewandten Aminoglykosiden (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, 53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aufgrund der Eigenschaften dieser Zubereitung sind bei einer Überdosierung am Auge oder einer versehentlichen Einnahme des Inhalts einer Flasche oder einer Tube keine toxischen Effekte zu erwarten.

Eine topische Überdosis von TOBRADEX kann mit lauwarmem Leitungswasser aus dem Auge (bzw. den Augen) gespült werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Klasse: Antiphlogistika und Antinfektiva in Kombination,

Tabelle 2

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	Häufig	Augenreizung*, okuläre Hyperämie*, Erythem des Augenlids, anomale Sinnesempfindung des Auges*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Retronasaler Ausfluss

Tabelle 3

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Augenerkrankungen	Häufig Gelegentlich	okuläre Hyperämie*, Augenschmerzen* Augenjucken*, Augenbeschwerden*, Augenallergie, Augenlidödem*, Konjunktivitis*, Blenden, Tränensekretion verstärkt*, Keratitis*

* Diese Nebenwirkungen wurden auch nach dem Inverkehrbringen von TOBRADEX beobachtet.

Kortikosteroide und Antiinfektiva in Kombination, ATC-Code: S01CA01

Dexamethason

Die Wirksamkeit von Kortikosteroiden bei der Behandlung entzündlicher Augenerkrankungen ist gut dokumentiert. Kortikosteroide entfalten ihre entzündungshemmende Wirkung durch Unterdrückung vaskulärer Endothelzelladhäsionsmoleküle, der Cyclooxygenase I oder II und der Zytokinexpression.

Diese Wirkung kulminiert in einer reduzierten Entwicklung entzündungsfördernder Faktoren und der Unterdrückung der Adhäsion von Leukozyten aus dem Kreislauf an das vaskuläre Endothel, wodurch ihr Eindringen in das entzündete Augengewebe verhindert wird. Im Vergleich zu einigen anderen Steroiden entfaltet Dexamethason eine ausgeprägte entzündungshemmende Aktivität mit reduzierter mineralokortikoider Aktivität und zählt zu den potentesten entzündungshemmenden Wirkstoffen.

Tobramycin

Tobramycin ist ein potentes, schnell bakterizid wirkendes Breitspektrum Aminoglykosidantibiotikum. Seine Hauptwirkung auf die Bakterienzelle besteht in der Hemmung der Proteinbiosynthese am Ribosom. Tobramycin bewirkt in dieser Kombination einen antibakteriellen Schutz gegen empfindliche Erreger.

Folgende MHK Grenzwerte werden vorgeschlagen, anhand derer eine Einteilung in empfindliche, intermediär empfindliche und resistente Erreger erfolgt. S (empfindlich) ≤ 4 µg/ml, R (resistent) ≥ 8 µg/ml. Die Prävalenz resistenter Erreger kann örtlich und zeitlich variieren. Daher sind lokale Informationen zur Resistenzsituation unerlässlich, besonders bei der Therapie schwerer Infektionen.

Sollten Zweifel an der Wirksamkeit von Tobramycin zumindest bei einigen Infektionen bestehen, so sollte der Rat eines Experten eingeholt werden. Die folgende Tabelle gibt nur Hinweise, ob Bakterien gegen Tobramycin in TOBRADEX empfindlich sind.

Die Grenzwertdefinitionen, nach denen die Erreger als empfindlich oder resistent

klassifiziert werden, sind hilfreich zur Vorhersage, ob ein Antibiotikum bei systemischer Applikation wirksam ist. Sie können bei topischer Applikation unter Umständen nicht zugrunde gelegt werden, da in diesen Fällen hohe Konzentrationen des Antibiotikums direkt am Ort der Infektion appliziert werden. Viele Erreger, die nach systemischen Grenzwerten als resistent klassifiziert werden, können bei topischer Applikation gut therapiert werden.

In vitro Studien haben gezeigt, dass Tobramycin wirksam ist gegen die meisten der in der folgenden Tabelle aufgeführten Erreger ophthalmologischer Erkrankungen bzw. gegen die meisten auf der Haut vorkommenden Erreger.

Kategorie	Häufigkeit erworbener Resistenz in Europa
Empfindliche Erreger	
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u>	
<i>Corynebacterium</i> sp.	0–3 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	
Methicillin -S ^a	0–3 %
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Methicillin -S ^a	0–28 %
andere Koagulase-negative Staphylokokken	0–40 %
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u>	
<i>Acinetobacter</i> sp.	0 %
<i>Citrobacter</i> sp.	0 %
<i>Escherichia coli</i>	0 %
<i>Enterobacter</i> sp.	0 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	0 %
<i>Klebsiella</i> sp.	0 %
<i>Moraxella</i> sp.	0 %
<i>Proteus</i> sp.	0 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 %
Moderat empfindliche Erreger	
(<i>in vitro</i> , intermediär empfindlich)	
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u>	
<i>Serratia marcescens</i>	

Kategorie	Häufigkeit erworbener Resistenz in Europa
Inhärent resistente Erreger	
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u>	
Enterococcus sp.	
<i>Staphylococcus aureus</i>	50–70 %
Methicillin –R ^a	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	30–40 %
Methicillin –R ^a	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus</i> sp.	
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u>	
<i>Burkholderia cepacia</i> ,	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
<u>Anaerobe Mikroorganismen</u>	
Strikt anaerobe Organismen	
<u>Andere</u>	
<i>Chlamydia</i> sp., <i>Mycoplasma</i> sp., <i>Rickettsia</i> sp.	

^a Methicillin empfindlich (S) und Methicillin resistent (R). Der Betalactamresistenz-Phänotyp (d. h. Methicillin oder Penicillin) hat keinen Bezug zum Aminoglykosid-resistenz-Phänotyp, beide haben keinen Bezug zum viralen Resistenz-Phänotyp. Einige Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* Stämme (MRSA) sind empfindlich gegenüber Tobramycin (MHK ≤ 4 µg/ml), hingegen sind manche Methicillin-empfindliche *Staphylococcus aureus* Stämme (MSSA) resistent gegenüber Tobramycin (MHK ≥ 8 µg/ml).

Die Häufigkeit der Methicillinresistenz in einigen europäischen Ländern beträgt bei Staphylokokken bis zu 50 %.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von TOBRADEX bei Kindern konnte durch viele klinische Erfahrungen nachgewiesen werden. Allerdings liegen nur begrenzte Daten vor. In einer klinischen Studie mit TOBRADEX Augentropfensuspension wurden 29 Kinder und Jugendliche zwischen 1 und 17 Jahren mit bakterieller Konjunktivitis 5 bis 7 Tage lang alle 4 bis 6 Stunden mit 1 oder 2 Tropfen TOBRADEX behandelt. In dieser Studie wurden keine Unterschiede bezüglich des Sicherheitsprofils zwischen Kindern und Erwachsenen beobachtet.

Weitere Informationen

Die Kreuzresistenz zwischen den Aminoglykosiden (z. B. Gentamicin und Tobramycin) beruht auf Modifikationen der Enzyme Adenyltransferase (ANT) und Acetyltransferase (ACC). Hingegen variiert das Ausmaß der Kreuzresistenz zwischen den Aminoglykosiden aufgrund der unterschiedlichen Spezifität der Enzyme. Der häufigste Mechanismus der erworbenen Resistenz beruht auf der Inaktivierung der Aminoglykoside durch Plasmid- oder Transposon-codierte modifizierende Enzyme.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Tobramycin

Tierstudien haben gezeigt, dass Tobramycin nach okulärer Anwendung in die Hornhaut aufgenommen wird. Nach systemischer Gabe an Patienten mit normaler Nierenfunktion wurde eine Plasmahalbwertszeit von ca. 2 Stunden ermittelt. Tobramycin wird fast ausschließlich durch glomeruläre Filtration eliminiert und wird kaum oder überhaupt nicht im Organismus metabolisiert. Plasmakonzentrationen von Tobramycin nach 2-tägiger Applikation von TOBRADEX lagen bei den meisten Patienten an oder unterhalb der Bestimmungsgrenze von 0,25 µg/ml.

Dexamethason

Dexamethason wird nach der okulären Applikation ins Auge aufgenommen und erreicht innerhalb von 1 bis 2 Stunden die maximale Konzentration in der Hornhaut und im Kammerwasser. Die Plasmahalbwertszeit von Dexamethason beträgt ungefähr 3 Stunden. Dexamethason wird größtenteils in der Form von Metaboliten eliminiert. Die systemische Exposition nach topischer okulärer Applikation von TOBRADEX ist gering. Nach der 2-tägigen Applikation von 4-mal 1 Tropfen TOBRADEX in beide Augen lagen die höchsten Plasmakonzentrationen nach der letzten Applikation im Bereich von 220 pg/ml bis 888 pg/ml (Mittel: 555 +/- 217 pg/ml).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten auf Basis konventioneller Toxizitätsstudien mit wiederholter topischer okulärer Verabreichung sowie von Genotoxizitäts- oder Kanzerogenitätsstudien ergaben keine besonderen Gefahren für den Menschen gegenüber Tobramycin oder Dexamethason aufgrund einer topischen okulären Exposition. Wirkungen in präklinischen Reproduktions- und Entwicklungsstudien mit Tobramycin und Dexamethason wurden nur bei Expositionen beobachtet, die als ausreichend hoch über der maximalen menschlichen okulären Dosis betrachtet wurden. Dies deutet auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung bei Kurzzeittherapien mit niedriger Dosis hin.

Tobramycin zeigte bei Ratten oder Kaninchen keine teratogene Wirkung. Die okuläre Verabreichung von 0,1 % Dexamethason führte bei Kaninchen zu fetalen Anomalitäten. Dexamethason zeigte in einem Choriongonadotropin-geprägten Rattenmodell keine unerwünschten Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid, Natriumedetat (Ph.Eur.), Tyloxapol, Natriumchlorid, Natriumsulfat, Hyetellose, Schwefelsäure und/oder Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung), gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem ersten Öffnen des Behältnisses soll die sterile Suspension nicht länger als vier Wochen verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Tropfbehältnis (LDPE) und Schraubdeckel (Polypropylen).
Packungsgröße: 1 x 5 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Info-Service:

Telefon: (0 18 02) 23 23 00 (0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; max. 0,42 € pro Minute aus dem deutschen Mobilfunknetz)
Telefax: (09 11) 273-12 160

8. ZULASSUNGSNUMMER

62856.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. Dezember 2005
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
24. April 2012

10. STAND DER INFORMATION

September 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt