

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TOBRADEX® Augentropfen

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Suspension (~26 Tropfen) enthält: 3 mg Tobramycin und 1 mg Dexamethason.  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 ml Suspension enthält Benzalkoniumchlorid 0,01 %.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen  
Weiße bis weißliche Suspension.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Auf Steroide ansprechende Entzündungen des vorderen Augenabschnittes mit gleichzeitiger oberflächlicher bakterieller Infektion bzw. der Gefahr einer solchen Infektion durch Tobramycinempfindliche Erreger.

National und international anerkannte Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von TOBRADEX Augentropfen zu berücksichtigen.

TOBRADEX Augentropfen werden angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen in einem Alter von 2 bis 18 Jahren.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

##### Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren

Einen oder zwei Tropfen alle 4 bis 6 Stunden in den Konjunktivalsack an erkranktem(n) Auge(n) anwenden. Während der ersten 24 bis 48 Stunden kann die Dosierung auf ein bis zwei Tropfen alle 2 Stunden erhöht werden. Bei Besserung des Krankheitsbildes ist die Dosierungshäufigkeit schrittweise zu reduzieren.

##### Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von TOBRADEX Augentropfen bei Kindern unter 2 Jahren wurden nicht untersucht.

##### Anwendung bei älteren Patienten

Wie aus klinischen Studien hervorgeht, ist für die Anwendung bei älteren Menschen keine Dosierungsanpassung erforderlich.

### Anwendung bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von TOBRADEX Augentropfen bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion wurde nicht untersucht.

### Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Eintropfen in den Bindehautsack des erkrankten Auges.

### Dauer der Anwendung

Die Therapiedauer soll 14 Tage betragen, aber 24 Tage nicht überschreiten. Es ist darauf zu achten, die Behandlung nicht vorzeitig abzubrechen.

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.

Bei der Anwendung anderer topischer Arzneimittel am Auge muss ein Abstand von 15 Minuten zwischen den aufeinander folgenden Anwendungen eingehalten werden. Augensalbe wird zum Schluss angewendet.

## **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Akute unbehandelte purulente bakterielle Infektionen;
- Akute Herpes-simplex-Infektion des Hornhautepithels (Keratitis dendritica);
- Vaccinia-, Varicella- oder andere Virusinfektionen der Hornhaut und Bindehaut;
- Pilzinfektionen okulärer Strukturen;
- Mykobakterielle Augeninfektionen;
- Unbehandelte parasitäre Augeninfektionen;
- Hornhautläsionen und -ulzera.
- Die Verwendung dieses Produktes ist immer kontraindiziert nach komplikationsloser Entfernung von Hornhautfremdkörpern.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

- Nur zur Anwendung am Auge bestimmt. Nicht zur Injektion ins Augeninnere bestimmt.
- Bei einigen Patienten kann es zur Überempfindlichkeit gegenüber topischen Aminoglykosiden kommen. Die Symptome können variieren zwischen Lokalreaktionen und generalisierten Erscheinungen wie Erythem, Pruritus, Urtikaria, Hautausschlag, Anaphylaxie, anaphylaktoiden oder bullösen Reaktionen. Falls sich im Verlauf der Anwendung eine Überempfindlichkeit entwickelt, ist dieses Arzneimittel abzusetzen.
- Eine Kreuzsensibilität mit anderen Aminoglykosiden, speziell Kanamycin, Gentamicin und Neomycin, ist möglich. Die Gefahr einer Sensibilisierung wächst bei wiederholter Behandlung. Wenn es während der Anwendung dieses Arzneimittels zu einer Überempfindlichkeit kommt, sollte diese Behandlung eingestellt und eine andere Medikation gewählt werden.
- Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen wie Neurotoxizität, Ototoxizität und Nephrotoxizität wurden bei Patienten beobachtet, die sich einer systemischen Aminoglykosidtherapie unterzogen. Vorsicht ist bei gleichzeitiger Verabreichung mit systemischen Aminoglykosiden geboten.
- Wird topisches okuläres Tobramycin gleichzeitig mit systemischen Aminoglykosid-Antibiotika verabreicht, ist auf die Überwachung der Gesamt-Serumkonzentration zu achten.
- Bei der Verschreibung von TOBRADEX Augentropfen ist Vorsicht geboten bei Patienten mit bekannten oder vermuteten neuromuskulären Funktionsstörungen wie Myasthenia gravis oder

Parkinsonscher Krankheit. Aminoglykoside können aufgrund ihres potentiellen Effekts auf die neuromuskuläre Funktion Muskelschwäche verstärken.

- Eine längerfristige Anwendung von Steroiden am Auge kann zu okulärer Hypertension und/oder Glaukom mit Schädigung des Sehnervs, verminderter Sehschärfe und Gesichtsfeldausfällen sowie zu einer hinteren Schalenentrübung führen. Bei Patienten, die sich einer längeren ophthalmischen Kortikosteroid-Therapie unterziehen, sollte der Intraokulardruck regelmäßig und häufig kontrolliert werden. Dies ist bei pädiatrischen Patienten von besonderer Wichtigkeit, da die Gefahr einer Kortikosteroid-induzierten okulären Hypertension bei Kindern höher sein und sich früher ausbilden kann als bei Erwachsenen. Bei prädisponierten Patienten (z. B. Diabetikern) ist das Risiko eines Kortikosteroid-induzierten Anstiegs des Intraokulardrucks und/oder der Kataraktbildung erhöht. Auch die Entstehung eines hinteren subkapsulären Katarakts ist möglich.
- Eine längerfristige Anwendung kann überdies durch Immunsuppression zu sekundären Augeninfektionen führen.
- 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.
- Akute purulente Augeninfektionen können bei Gabe eines Kortikosteroids maskiert oder verstärkt werden.
- Kortikosteroide können die Abwehrkraft gegen Bakterien-, Viren-, Pilz- oder parasitäre Infektionen schwächen bzw. deren Entstehung begünstigen. Topische Kortikosteroide können die klinischen Zeichen einer Infektion maskieren. Sie können ebenfalls Überempfindlichkeitsreaktionen auf Inhaltsstoffe des Produkts unterdrücken. Von einer Pilzinfektion sollte bei Patienten mit persistierendem Hornhautulkus ausgegangen werden, die topische Kortikosteroide erhalten haben oder noch erhalten. Falls es zu einer Pilzinfektion kommt, ist die Behandlung abzusetzen und eine geeignete Therapie einzuleiten.
- Topische ophthalmische Kortikosteroide können die korneale Wundheilung verzögern. Auch topische NSAIDs haben eine bekannte heilungsverzögernde Wirkung. Bei gleichzeitiger Anwendung von topischen NSAIDs und topischen Steroiden kann sich das Potential für Wundheilstörungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Bei der systemischen und topischen Anwendung von Corticosteroiden 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 Corticosteroide gemeldet wurden.
- Wie auch bei anderen Antibiotika kann eine länger dauernde Anwendung von Tobramycin zur Überwucherung unempfindlicher Erreger einschließlich Pilzen führen. Bei Auftreten einer solchen Superinfektion ist eine geeignete Therapie zu veranlassen.
- Bei wiederholter Verordnung oder wenn der klinische Verlauf dies gebietet, sollte der Patient mittels Vergrößerungstechniken wie der Spaltlampenmikroskopie bzw. wenn angebracht mittels Fluoreszein-Färbung untersucht werden.
- Bei Erkrankungen, die eine Verdünnung der Hornhaut und Sklera verursachen, kann die Anwendung von topischen Kortikosteroiden zur Perforation führen.
- Kortikosteroide sind nicht wirksam gegen Keratokonjunktivitis bei Sjögren-Syndrom.
- 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 Reizungen am Auge und trockene Augen hervorrufen und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen. Es sollte bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten mit geschädigter Hornhaut mit Vorsicht angewendet werden. Bei längerer Anwendung sollten die Patienten überwacht werden. Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und zur Verfärbung führen. Der Kontakt mit weichen Kontaktlinsen ist zu vermeiden. Das Tragen von Kontaktlinsen während der Behandlung einer okulären Infektion oder Entzündung wird nicht empfohlen. Wenn Patienten Kontaktlinsen tragen

dürfen, müssen sie angewiesen werden, die Kontaktlinsen vor der Anwendung von TOBRADEX Augentropfen zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen.

#### Kinder ab 2 Jahren und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen sollte der Augeninnendruck regelmäßig kontrolliert werden. Dies ist besonders bei pädiatrischen Patienten wichtig, die dexamethasonhaltige Arzneimittel erhalten, da die Gefahr einer steroidbedingten okularen Hypertension bei Kindern unter 6 Jahren größer sein kann und früher eintreten kann als eine Reaktion auf Steroide bei Erwachsenen. Die Häufigkeit und die Dauer der Behandlung sollten sorgfältig abgewägt 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.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung von Anticholinergika kann zu einer Erhöhung des Intraokulardrucks führen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von topischen Steroiden und topischen NSAIDs kann sich das Potential für korneale Wundheilungsstörungen erhöhen.

Die gleichzeitige oder sequentielle Gabe von Aminoglykosiden (Tobramycin) und anderen systemischen, oralen oder topischen Arzneimitteln, die neurotoxische, ototoxische oder nephrotoxische Effekte aufweisen, kann zu einer additiven Toxizität führen und sollte wann immer möglich vermieden werden. (siehe Abschnitt 4.8)

Bei Patienten, die mit Ritonavir behandelt werden, können die Plasmakonzentrationen an Dexamethason erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4).

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 systemischer Corticosteroid-Nebenwirkungen. In diesem Fall sollten Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroid-Wirkungen überwacht werden.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Über die topische okuläre Anwendung von Tobramycin und Dexamethason während der Schwangerschaft liegen keine bzw. eine begrenzte Anzahl von Daten vor. Tobramycin geht nach intravenöser Verabreichung an schwangere Frauen über die Placenta auf den Fötus über. Längerfristige oder wiederholte Anwendung von Kortikoiden während der Schwangerschaft wurde mit erhöhtem Risiko einer intrauterinen Wachstumsverzögerung in Verbindung gebracht. Säuglinge von Müttern, die während der Schwangerschaft hoch dosierte Kortikosteroide erhalten haben, sind sorgfältig auf Anzeichen einer Nebennierenrindeninsuffizienz zu überwachen.

In tierexperimentellen Studien wurde nach systemischer Verabreichung von Tobramycin und Dexamethason Reproduktionstoxizität nachgewiesen. Diese Effekte wurden bei Expositionen beobachtet, die als ausreichend hoch über der maximalen menschlichen Dosierung des Arzneimittels am Auge erachtet wurden und daher begrenzte klinische Bedeutung haben. Tobramycin zeigte an Ratten oder Kaninchen keine Teratogenität (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von 0,1 % Dexamethason am Auge führte bei Kaninchen zu fötalen Anomalien.

Während der Schwangerschaft werden TOBRADEX Augentropfen nicht empfohlen.

### Stillzeit

Tobramycin geht nach systemischer Verabreichung in die Muttermilch über. Zum Übergang von Dexamethason in die Muttermilch gibt es keine Daten. Es ist nicht bekannt, ob Tobramycin oder Dexamethason nach topischer Anwendung am Auge in die Muttermilch übergehen. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass nach topischer Anwendung des Arzneimittels die Menge an Tobramycin und Dexamethason nachweisbar in der Muttermilch wäre, oder dass klinische Effekte beim Säugling hervorgerufen werden. Ein Risiko für den Säugling kann dennoch nicht ausgeschlossen werden. Es ist entweder abzustillen oder die Behandlung mit TOBRADEX Augentropfen abzusetzen; dabei ist der Vorteil des Stillens für das Kind gegen den Nutzen des Präparates für die Mutter abzuwägen.

### Fertilität

Es wurden keine Studien zur Wirkung von Tobramycin und Dexamethason auf die menschliche oder tierische Fertilität durchgeführt. Klinische Daten zur Bewertung des Einflusses von Dexamethason auf die männliche oder weibliche Fertilität liegen in begrenztem Umfang vor. In einem Choriongonadotropin-geprägten Rattenmodell bewirkte Dexamethason keine unerwünschten Effekte auf die Fertilität.

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

Wie bei allen Augentropfen können vorübergehendes Verschwommensehen und andere Seheinschränkungen die Fähigkeit, am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen. Sollte es nach dem Eintropfen zu Verschwommensehen kommen, muss der Patient abwarten, bis die Sicht wieder klar wird, bevor er am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient.

TOBRADEX Augentropfen haben keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien mit mehr als 1600 Patienten wurden TOBRADEX Augentropfen bis zu sechsmal täglich verabreicht. Am häufigsten wurde über Augenschmerzen, erhöhten intraokulären Druck, Augenirritationen (Brennen nach der Applikation von TOBRADEX Augentropfen) und Augenjucken bei weniger als 4 % der Patienten berichtet.

### Tabellarische Zusammenfassung unerwünschter Wirkungen

Die nachstehenden unerwünschten Wirkungen wurden für TOBRADEX Augentropfen entweder im Rahmen der klinischen Prüfungen oder nach Markteinführung gemeldet und werden 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 ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Systemorganklassen</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
Erkrankungen des Immunsystems	<i>selten</i> : Überempfindlichkeit <i>nicht bekannt</i> : Anaphylaktische Reaktion,
Erkrankungen des Nervensystems	<i>gelegentlich</i> : Kopfschmerzen <i>nicht bekannt</i> : Schwindelgefühl
Augenerkrankungen	<i>gelegentlich</i> : erhöhter Augeninnendruck, Augenschmerzen, Augenjucken, Augenbeschwerden, Bindehautödem, Augenreizung <i>selten</i> : Keratitis, Augenallergie, verschwommenes Sehen, trockenes Auge, okuläre Hyperämie <i>nicht bekannt</i> : Augenlidödem, Erythem des Augenlids, Mydriasis, verstärkte Tränensekretion

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>gelegentlich</i> : Laryngospasmus, Rhinorrhoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>selten</i> : Geschmacksstörung <i>nicht bekannt</i> : Übelkeit, Schmerzen im Oberbauch, abdominale Beschwerden
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>nicht bekannt</i> : Erythema multiforme, Ausschlag, Gesichtsschwellung, Pruritus
Endokrine Erkrankungen	<i>nicht bekannt</i> : Cushing-Syndrom, Nebennierensuppression (siehe Abschnitt 4.4)

Beschreibung bestimmter unerwünschter Wirkungen

Bei Behandlung mit Steroid-/Antibiotikum-Kombinationen sind unerwünschte Reaktionen aufgetreten, die auf die Steroid-Komponente, die Antibiotikum-Komponente oder die Gesamtkombination zurückzuführen sind.

TOBRADEX Augentropfen enthalten Tobramycin und Dexamethason. . Folgende Nebenwirkungen wurden in klinischen Prüfungen bei der okulären Anwendung der einzelnen Komponenten beobachtet und können auch unter TOBRADEX Augentropfen auftreten:

	<b>Tobramycin 3 mg/ml</b>	<b>Dexamethason 1 mg/ml</b>
<b>Systemorganklassen</b>	<b>Nebenwirkungen</b>	
Erkrankungen des Nervensystems		<i>häufig</i> : Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	<i>häufig</i> : okuläre Hyperämie, Augenschmerzen <i>gelegentlich</i> : Augenjucken, Augenbeschwerden, Augenallergie, Lidödem, Konjunktivitis, Blendeffekt, Tränensekretion verstärkt, Keratitis	<i>häufig</i> : Augenreizung, okuläre Hyperämie, Liderythem, anomale Sinnesempfindung des Auges
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		<i>häufig</i> : retronasaler Ausfluss

Eine längerfristige Anwendung von topischen ophthalmischen Kortikosteroiden kann zur Erhöhung des Intraokular drucks und daher zu Sehnervschädigung, Visusminderung, Gesichtsfeldausfällen, hinterem subkapsulären Katarakt und verzögerter Wundheilung führen.

Aufgrund der Steroid-Komponente ist bei vorbestehenden Erkrankungen, die eine Verdünnung der Hornhaut und Sklera verursachen, das Risiko einer Perforation vor allem bei längerer Anwendung erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Anwendung von Steroid-/Antibiotikum-Kombinationen ist es zur Bildung von Sekundärinfektionen gekommen. Pilzinfektionen der Hornhaut sind besonders bei langfristiger Steroid-Anwendung wahrscheinlich. Die Möglichkeit eines Pilzbefalls muss bei jeder persistierenden Hornhautulzeration in Betracht gezogen werden, wenn eine Steroid-Behandlung durchgeführt wurde. Sekundärinfektionen am Auge können ebenfalls aufgrund der ausgelösten Immunsuppression auftreten.

Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen einschließlich Neurotoxizität, Ototoxizität und Nephrotoxizität traten bei Patienten unter systemischer Tobramycin-Therapie auf (siehe Abschnitt 4.4). Wird topisches okuläres Tobramycin gleichzeitig mit systemischen Aminoglykosid-Antibiotika verabreicht, ist die Überwachung der Gesamt-Serumkonzentration geboten.

Bei einigen Patienten kann es zur Überempfindlichkeit gegenüber Aminoglykosiden kommen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder

Sicherheit und Wirksamkeit wurden bei Kindern unter 2 Jahren nicht untersucht.

#### **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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

Österreich

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

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

anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Aufgrund der Merkmale dieses Präparates sind bei okulärer Überdosierung des Produkts oder bei versehentlicher Einnahme des Inhalts einer Flasche keine toxischen Wirkungen zu erwarten.

Es wurde kein Fall einer Überdosierung beschrieben.

Bei topischer Überdosierung können TOBRADEX Augentropfen mit lauwarmem Leitungswasser aus dem betroffenen Auge gespült werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, Antiphlogistika und Antiinfektiva in Kombination, Corticosteroide und Antiinfektiva in Kombination, ATC-Code: S01CA01

#### Wirkmechanismus

Dexamethason ist ein Kortikosteroid, das okuläres Gewebe gut penetriert. Kortikosteroide besitzen sowohl entzündungshemmende als auch vasokonstriktorische Wirkung. Sie unterdrücken die Entzündungsantwort und die Symptome verschiedener Störungen, ohne diese jedoch grundlegend zu heilen.

Tobramycin ist ein Aminoglykosid-Antibiotikum mit schnell einsetzender bakterizider Wirkung. Es greift Bakterienzellen primär durch Hemmung von Polypeptid-Aufbau und -Synthese an den Ribosomen an.

#### Resistenzmechanismus

Eine Resistenz gegenüber Tobramycin kann sich aufgrund verschiedener Mechanismen entwickeln, wie z. B. (1) durch Veränderungen der ribosomalen Ziel-Untereinheit in der Bakterienzelle; (2) Störung des Tobramycin-Transports in die Zelle und (3) Inaktivierung von Tobramycin durch eine Reihe adenylrierender, phosphorylierender und acetylierender Enzyme. Die genetische Information zur Produktion inaktivierender Enzyme kann sich auf dem Bakterien-Chromosom oder auf Plasmiden befinden. Kreuzresistenz mit anderen Aminoglykosiden ist möglich.

### Empfindlichkeitskriterien für Mikroorganismen

Die unten angegebenen Grenzwerte und in-vitro-Spektren basieren auf der systemischen Anwendung. Diese Grenzwerte sind bei topischer okulärer Verabreichung nicht in jedem Fall anwendbar, da lokal höhere Konzentrationen erreicht werden und die lokal vorherrschenden physikalisch-chemischen Verhältnisse die Aktivität des Produkts am Verabreichungsort beeinflussen können. Entsprechend EUCAST wurden die folgenden Grenzwerte für Tobramycin festgelegt:

- *Enterobacteriaceae* E ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l
- *Pseudomonas* E ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l
- *Acinetobacter* E ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l
- *Staphylococcus* E ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l
- Nicht Spezies-bezogen E ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l

Die nachstehenden Angaben sind nur als Anhaltspunkte für eine wahrscheinliche Empfindlichkeit von Mikroorganismen gegenüber dem in TOBRADEX Augentropfen vorliegenden Tobramycin zu verstehen. Hier werden Bakterien-Spezies aufgelistet, die bei Infektionen des äußeren Auges wie z. B. einer Konjunktivitis isoliert wurden.

Die Prävalenz erworbener Resistenzen kann für bestimmte Spezies geographisch und zeitlich variieren; Information zur lokalen Resistenzlage ist daher wünschenswert, speziell bei der Behandlung schwerwiegender Infektionen. Je nach Bedarf sollte fachmännischer Rat bei einer lokalen Prävalenz resistenter Keime eingeholt werden, die Zweifel am sinnvollen Einsatz des Wirkstoffs zumindest bei einigen Infektionsarten aufkommen lässt.

### **ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE SPEZIES**

#### **Aerobe Gram-positive Mikroorganismen**

*Bacillus megaterium*  
*Bacillus pumilus*  
*Corynebacterium accolens*  
*Corynebacterium bovis*  
*Corynebacterium macginleyi*  
*Corynebacterium pseudodiphtheriticum*  
*Kocuria kristinae*  
*Staphylococcus aureus* (Methicillin-empfindlich - MSSA)  
*Staphylococcus haemolyticus* (Methicillin-empfindlich - MSSH)  
Streptokokken

#### **Aerobe Gram-negative Mikroorganismen**

*Acinetobacter calcoaceticus*  
*Acinetobacter junii*  
*Acinetobacter ursingii*  
*Citrobacter koseri*  
*Escherichia coli*  
*Haemophilus aegyptius*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Moraxella lacunata*  
*Moraxella osloensis*  
*Morganella morganii*  
*Neisseria perflava*  
*Proteus mirabilis*  
*Proteus vulgaris*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Serratia liquifaciens*



## **SPEZIES, BEI DENEN ERWORBENE RESISTENZEN EIN PROBLEM BEI DER ANWENDUNG DARSTELLEN KÖNNEN**

*Acinetobacter baumannii*  
*Bacillus cereus*  
*Bacillus thuringiensis*  
*Kocuria rhizophila*  
*Staphylococcus epidermidis*  
*Staphylococcus haemolyticus* (Methicillin-resistent - MRSH)  
*Staphylococcus*, andere Koagulase-negative Spezies  
*Serratia marcescens*

## **VON NATUR AUS RESISTENTE ORGANISMEN**

### **Aerobe Gram-positive Mikroorganismen**

*Enterococcus faecalis*  
*Staphylococcus aureus* (Methicillin-resistent - MRSA)  
*Streptococcus mitis*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes*  
*Streptococcus sanguis*

### **Aerobe Gram-negative Mikroorganismen**

*Chryseobacterium indologenes*  
*Haemophilus influenzae*  
*Stenotrophomonas maltophilia*

### **Anaerobe Bakterien**

*Propionibacterium acnes*

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Tobramycin

#### Resorption

Tobramycin wird nach topischer Applikation in geringem Ausmaß durch die humane Cornea und Bindehaut absorbiert. Nach topischer Verabreichung von 0,3 % Tobramycin wird im Kammerwasser nach 2 Stunden eine Peak-Konzentration von 3 µg/ml erreicht. Die Verweildauer von Tobramycin nach lokaler Applikation beträgt ca. 15 - 20 Minuten. Nach topischer okulärer Anwendung wird Tobramycin kaum systemisch resorbiert. Nach Anwendung einer Einzeldosis Tobramycin 0,3 % gehen jedoch  $527 \pm 428$  µg/ml Tobramycin in die menschliche Tränenflüssigkeit über. Die Konzentration von Tobramycin auf der Augenoberfläche übersteigt im Normalfall die MHK der Isolate mit der höchsten Resistenz (MHK > 64 µg/ml).

#### Verteilung

Das systemische Verteilungsvolumen beim Menschen beträgt 0,26 l/kg. Tobramycin ist nicht an Serumprotein gebunden.

#### Biotransformation

Eine metabolische Transformation erfolgt, wenn überhaupt, nur minimal.

#### Elimination

Tobramycin wird schnell und fast ausschließlich renal durch glomeruläre Filtration eliminiert, primär als unveränderter Wirkstoff. Nach intravenöser Verabreichung betrug die systemische Clearance bei normalgewichtigen Patienten  $1,43 \pm 0,34$  ml/min/kg. Die systemische Clearance nahm proportional

zur Nierenfunktion ab. Für systemisch resorbiertes Tobramycin beträgt die Plasma-Halbwertszeit bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ca. 2 Stunden.

#### Ältere Menschen

Die Pharmakokinetik von Tobramycin ist bei älteren Patienten nicht verändert, verglichen mit jüngeren Erwachsenen.

#### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Ein spezifischer pharmakokinetisch-pharmakodynamischer Zusammenhang wurde für TOBRADEX Augentropfen nicht festgestellt. In publizierten in vitro und in vivo Studien wurde gezeigt, dass Tobramycin einen verlängerten post-antibiotischen Effekt aufweist.

Tobramycin zeigt eine konzentrationsabhängige Abtötung von Mikroorganismen und oberhalb der MHK oder minimalen bakteriziden Konzentration größere Wirksamkeit mit steigenden Konzentrationen des Antibiotikums.

#### Dexamethason

Die maximale Konzentration von Dexamethason in Hornhaut und Kammerwasser wird innerhalb von 1 bis 2 Stunden nach topischer Applikation erreicht. Plasmakonzentrationen von topisch okular verabreichtem Dexamethason wurden beim Menschen nicht gemessen. Die Plasma-Halbwertszeit beträgt ca. 3 Stunden. Dexamethason wird größtenteils in Form seiner Metaboliten ausgeschieden.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Nicht-klinische Daten aus herkömmlichen Studien zur Toxizität nach wiederholter topischer okularer Anwendung sowie aus Genotoxizitäts- und Kanzerogenitätsstudien ergaben keine spezielle Gefährdung des Menschen durch topische Anwendung von Tobramycin oder Dexamethason am Auge. In nicht-klinischen Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität von Tobramycin und Dexamethason wurden Effekte erst bei Dosierungen beobachtet, die als ausreichend hoch über der maximalen menschlichen Dosierung des Arzneimittels am Auge erachtet wurden. Dies deutet auf geringe klinische Relevanz bei der Anwendung in kurzen Therapiezyklen mit niedriger Dosierung hin.

Tobramycin wird im Magen-Darmtrakt nur sehr geringfügig resorbiert. Unter hohen parenteralen Dosen von Tobramycin wurden renale toxische Manifestationen bei Ratten und Hunden und Ototoxizität bei Katzen beschrieben.

Präklinische Studien an Ratten zeigten, dass hohe systemische Tobramycin-Dosen von 30 und 60 mg/kg, die während den Hauptphasen der Organogenese intraperitoneal (IP) verabreicht wurden, in den Nieren von Föten und neugeborenen Ratten zu einer erhöhten Glomerulumverdichtung und zu Kortexverlust führten. Bei anderen Tiermodellen werden Aminoglykosid-Antibiotika ototoxische Wirkungen zugeschrieben. Bei subkutaner systemischer Gabe von 20, 40 und 80 mg/kg über einen Zeitraum von 30 Wochen kam es bei Katzen zu einer dosisabhängigen Degeneration von Haarzellen und der unterstützenden sensorischen Strukturen des Ohres. Man geht jedoch inzwischen davon aus, dass das menschliche Ohr anatomisch stärker geschützt und damit einer Aminoglykosid-Schädigung weniger ausgesetzt ist als die untersuchten Tierspezies.

Nach topischer okularer Anwendung von Dosen, die ein Vielfaches der therapeutischen Dosierung betragen, erwies sich Dexamethason bei Mäusen und Kaninchen als teratogen. Bei Mäusen führen Kortikosteroide zu Resorptionen der Foeten und zur Entstehung einer Gaumenspalte als typische Fehlbildung.

Bei Kaninchen verursachen Kortikosteroide Resorptionen der Foeten sowie Mehrfach-Fehlbildungen, die Kopf, Ohren, Gliedmaßen, Gaumen usw. betreffen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

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

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Keine bekannt

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

Nach erstmaligem Öffnen nicht länger als 4 Wochen verwendbar.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Lichtdichte 5 ml-Tropfflasche aus Polyethylen niedriger Dichte mit einem Polypropylen-Schraubverschluss (DROPTAINER®).

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Pharma GmbH, 1020 Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Z.Nr.: 1-22591

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Juni 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. August 2012

## **10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2019

### **Rezeptpflicht/ Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten