

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TOBREX® Augensalbe

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g sterile Augensalbe enthält 3 mg Tobramycin. 1,5 cm Salbenstrang = 0,1 mg Tobramycin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weiß bis weißliche Augensalbe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur topischen Therapie von Infektionen im Bereich des vorderen Augenabschnittes und der Anhangsorgane, die durch Tobramycin-empfindliche Bakterien verursacht werden, wie: bakterielle Konjunktivitis, Blepharitis, Blepharokonjunktivitis, Keratitis, Keratokonjunktivitis.

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

TOBREX Augensalbe wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen in einem Alter von 1 bis 18 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Bei leichten bis mittelschweren Infektionen 2-3 x täglich, bei schweren Infektionen initial alle 3-4 Stunden ca. 1,5cm Salbenstrang in den Konjunktivalsack des erkrankten Auges einbringen. Eine Dosisreduktion ist indiziert, sobald nach klinischem Urteil nicht mehr mit dem Vorhandensein vermehrungsfähiger Erreger zu rechnen ist und eine Besserung der Symptome eingetreten ist. Die übliche Anwendungsdauer beträgt 5 - 15 Tage.

TOBREX Augensalbe kann auch additiv zu TOBREX Augentropfen während der Nacht und während Ruhestunden verabreicht werden.

Kinder und Jugendliche

TOBREX Augensalbe kann bei Kindern und Jugendlichen (ab 1 Jahr oder älter) in der gleichen Dosierung wie bei Erwachsenen verwendet werden. Für die Anwendung bei Kindern unter 1 Jahr liegen nur limitierte Erfahrungen vor.

Anwendung bei älteren Patienten

Keine Änderung der Dosierung erforderlich.

Anwendung bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion

Keine Änderung der Dosierung erforderlich.

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Wenn andere topische Arzneimittel zur gleichen Zeit angewendet werden, wartet man zwischen den einzelnen Anwendungen 15 Minuten und appliziert die Augensalbe als Letztes.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und/oder andere Aminoglykosid-Antibiotika, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- TOBREX Augensalbe ist ausschließlich für die topische Anwendung am Auge zu verwenden und nicht zur Injektion oder Einnahme bestimmt.
- Bei einigen Patienten kann es zur Überempfindlichkeit gegenüber topischen Aminoglykosiden kommen. Der Schweregrad von Überempfindlichkeitsreaktionen kann variieren von lokalen Effekten bis hin zu generalisierten Reaktionen wie Erythem, Pruritus, Urtikaria, Hautausschlag, Anaphylaxie, anaphylaktoiden oder bullösen Reaktionen. Falls sich im Verlauf der Anwendung eine Überempfindlichkeit entwickelt, sollte die Behandlung vom Arzt abgebrochen und mit einer entsprechenden Therapie begonnen werden, ebenso bei Entzündungen durch Keime, die auf das Präparat nicht ansprechen.
- Es kann sich eine Kreuzsensibilität mit anderen Aminoglykosiden - speziell Kanamycin, Gentamicin und Neomycin - entwickeln; und es ist zu berücksichtigen, dass Patienten, bei denen es zu einer Überempfindlichkeit gegenüber topischem okulärem Tobramycin gekommen ist, auch empfindlich auf andere topische und/oder systemische Aminoglykoside reagieren können.
- Wie bei anderen Antibiotika kann es bei längerer Anwendung von TOBREX Augensalbe zu einer Überwucherung durch resistente Keime inklusive Pilzen kommen. Bei solchen Superinfektionen soll eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.
- Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen wie Neurotoxizität, Ototoxizität und Nephrotoxizität wurden bei Patienten beobachtet, die sich einer systemischen Aminoglykosid-Therapie unterzogen. Vorsicht ist bei gleichzeitiger Verabreichung mit systemischen Aminoglykosiden geboten (siehe Abschnitt 4.8).
- Bei der Verschreibung von TOBREX 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.
- Augensalben können die Wundheilung der Cornea verzögern.
- Werden andere systemische Aminoglykosid-Antibiotika als Begleitmedikation verordnet, sollte der Gesamtserumspiegel überprüft werden.
- Während einer Therapie einer Augeninfektion sollen keine Kontaktlinsen getragen werden.
- Zur Vermeidung einer Kontamination der Tubenöffnung nicht mit Finger oder Gegenständen in Berührung bringen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Für die topische okuläre Anwendung wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen beschrieben. Falls mehr als 1 topisches Augenarzneimittel verwendet wird, sollte zwischen den einzelnen Anwendungen ein Abstand von mindestens 15 Minuten eingehalten werden. Dabei sollten Augensalben zum Schluss angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die topische okuläre Anwendung von Tobramycin 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.

Tierstudien zeigten Reproduktionstoxizität. 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).

TOBEX Augensalbe darf während der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn die Vorteile für die Mutter die Risiken für den Fetus überwiegen

Stillzeit

Nach systemischer Verabreichung geht Tobramycin in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Tobramycin nach topischer okulärer Anwendung in die Muttermilch übertritt. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass nach topischer Anwendung des Arzneimittels die Menge an Tobramycin nachweisbar in der Muttermilch wäre, oder dass es klinische Effekte beim Säugling hervorrufen würde. Ein Risiko für den Säugling kann dennoch nicht ausgeschlossen werden. Es ist entweder abzustellen oder die Behandlung mit TOBEX Augensalbe 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 topisch okulär verabreichtem Tobramycin auf die menschliche Fertilität durchgeführt

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

Wie bei jeder anderen topischen Augenmedikation können vorübergehendes Verschwommensehen und andere Sehstörungen die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen. In diesem Fall muss der Patient abwarten, bis das Sehvermögen wiederhergestellt ist, bevor er am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient.

4.8 Nebenwirkungen

Aus klinischen Prüfungen wurden als häufigste unerwünschte Reaktionen okuläre Hyperämie und okuläres Beschwerdegefühl gemeldet, die bei ca. 1,4 % bzw. 1,2 % der Patienten auftraten.

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kriterien benutzt: 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:

Systemorganklassen	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	<i>gelegentlich</i> : Überempfindlichkeit <i>nicht bekannt</i> : Anaphylaktische Reaktion
Erkrankungen des Nervensystems	<i>gelegentlich</i> : Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	<i>häufig</i> : Augenbeschwerden, okuläre Hyperämie <i>gelegentlich</i> : Augenallergie (Überempfindlichkeit), Reizung des Auges (einschließlich vorübergehendem Brennen unmittelbar nach der Anwendung), Keratitis, Hornhautabschürfung, eingeschränkte Sehfunktion,

	Verschwommensehen, Liderythem, Bindehautödem, Lidödem, Augenschmerzen, trockenes Auge, Augenausfluss, okulärer Pruritus, erhöhte Tränenproduktion Fremdkörpergefühl <i>sehr selten:</i> Augeninfektion (sekundär) <i>nicht bekannt:</i> Lidpruritus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>gelegentlich:</i> Urtikaria, Dermatitis, Madarosis ciliaris, Leukoderma, Pruritus, trockene Haut <i>nicht bekannt:</i> Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Ausschlag

Nach systemischer Verabreichung hoher Dosen kann Tobramycin neuro-, nephro- bzw. ototoxische Reaktionen hervorrufen.

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 oder Tube keine toxischen Wirkungen zu erwarten. Tobramycin wird nach oraler Einnahme im Magen-Darmtrakt nur sehr geringfügig resorbiert.

Bei Anwendung einer größeren Menge von TOBREX Augensalbe soll das betroffene Auge mit lauwarmem Wasser gespült werden. Im Fall einer Überdosierung durch versehentliche Einnahme soll die Behandlung symptomatisch und unterstützend erfolgen. Klinisch auffallende Symptome einer Überdosierung von TOBREX Augensalbe sind Keratitis punctata, Erythem, erhöhte Tränenproduktion, Ödem und Lidpruritus. Die Anzeichen einer Überdosierung können bei manchen Patienten ähnlich sein wie jene von Nebenwirkungen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, Antiinfektiva, Antibiotika
 ATC-Code: S01AA12

Wirkmechanismus

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

Resistenzmechanismus

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

Empfindlichkeitskriterien für Mikroorganismen

Die unten angegebenen Schwellenwerte und in-vitro-Spektren basieren auf der systemischen Anwendung. Diese Schwellenwerte 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. In Übereinstimmung mit EUCAST werden die folgenden Schwellenwerte für Tobramycin vorgeschlagen:

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

Die Prävalenz erworbener Resistenzen kann für bestimmte Stämme geographisch und zeitlich variieren. Lokale Resistenzdaten sind daher wünschenswert, speziell bei der Behandlung von schwerwiegenden 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.

Die nachstehende Information kann lediglich Anhaltspunkte für die Wahrscheinlichkeit einer Keimempfindlichkeit gegenüber dem in TOBEX Augensalbe vorliegenden Tobramycin liefern. Hier werden Bakterien-Spezies aufgeführt, die allgemein für eine Infektion des äußeren Auges wie z. B. einer Konjunktivitis verantwortlich sind.

ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE SPEZIES

Aerobe Gram-positive Keime

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 Keime

Acinetobacter calcoaceticus

Acinetobacter junii

Acinetobacter ursingii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

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 EINE ERWORBENE RESISTENZ EIN PROBLEM BEI DER ANWENDUNG DARSTELLEN KANN

Acinetobacter baumannii
Bacillus cereus
Bacillus thuringiensis
Kocuria rhizophila
Staphylococcus epidermidis (Methicillin-empfindlich –MSSE und Methicillin-resistent - MRSE)
Staphylococcus haemolyticus (Methicillin-resistent - MRSH)
Staphylococcus, andere Koagulase-negative Spezies
Serratia marcescens

VON NATUR AUS RESISTENTE ORGANISMEN

Aerobe Gram-positive Keime

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

Aerobe Gram-negative Keime

Chryseobacterium indologenes
Haemophilus influenzae
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobe Bakterien

Propionibacterium acnes

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tobramycin wird nach topischer Applikation in geringem Ausmaß durch die Cornea und Bindehaut resorbiert. 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 ± 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 TOBEX Augensalbe 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten aus herkömmlichen Studien zur Toxizität nach wiederholter topischer okulärer Anwendung sowie aus Genotoxizitäts- und Kanzerogenitätsstudien ergaben keine spezielle Gefährdung des Menschen durch topische Anwendung von Tobramycin am Auge. In nicht-klinischen Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität von Tobramycin wurden Effekte erst bei Dosierungen beobachtet, die als ausreichend hoch über der maximalen menschlichen Dosierung des Arzneimittels am Auge erachtet wurden.

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 der 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Chlorbutanol, Paraffin, weißes Vaseline.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach erstmaligem Öffnen nicht länger als 4 Wochen verwendbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3,5 g-Salbentube aus Aluminium mit Epoxyphenol-Innenbeschichtung, weißer Tubenspitze aus HDPE und LDPE sowie einem weißen HDPE-Verschluss.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Pharma GmbH, Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z. Nr.: 1-21066

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. August 1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Dezember 2014

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2019

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept-, und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.