TOBREX®-Augensalbe

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung
1g sterile Augensalbe enthält 3mg Tobramycin. 1,5cm Salbenstrang = 0,1mg Tobramycin.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform
Weiße bis weißliche Augensalbe

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete
Zur topischen Therapie von Infektionen im Bereich des vorderen Augenabschnittes und der Anhangsorgane, welche durch Tobramycin-empfindliche Bakterien verursacht werden, wie: bakterielle Konjunktivitis, Blepharitis, Blepharokonjunktivitis, Keratitis, Keratokonjunktivitis. Tobramycin ist auch zum Einsatz bei Gentamicin-resistenten Keimen geeignet.
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, Neugeborenen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung
Nur zur Anwendung am Auge.
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 erreicht wurde. Die Therapie ist erst nach vollständigem Abklingen aller Krankheitssymptome zu beenden.
Nur in begründeten Fällen und nach Rücksprache mit einem Arzt darf die Anwendungsdauer 14 Tage überschreiten.
TOBREX®-Augensalbe kann auch additiv zu TOBREX®-Augentropfen während der Nacht und während Ruhestunden verabreicht werden.
Anwendung bei älteren Patienten (> 65 Jahren):
Keine Änderung der Dosierung erforderlich.
Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (0-18 Jahren):
Keine Änderung der Dosierung erforderlich.
Anwendung bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion:
Keine Änderung der Dosierung erforderlich.
Bei der Anwendung anderer topischer Arzneimittel zur Anwendung am Auge sollte ein Abstand von mindestens 5 Minuten zwischen den aufeinander folgenden Anwendungen eingehalten werden. Augensalbe sollte zum Schluss angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen
Überempfindlichkeit gegen Tobramycin und/oder andere Aminoglykosid-Antibiotika, oder einen der anderen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Nur zur Anwendung am Auge bestimmt. Nicht zur Injektion oder Einnahme.
Eine angemessene Überwachung der Ansprechrate soll als Begleitmaßnahme zur lokalen Anwendung von TOBREX®-Augensalbe erfolgen.
Es kann zur Kreuzsensibilität mit anderen Aminoglykosiden, speziell Kanamycin, Gentamicin und Neomycin, kommen; und es sollte die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass bei Patienten, die empfindlich auf topisches okuläres Tobramycin reagieren, auch eine Überempfindlichkeit gegenüber anderen topischen und/oder systemischen Aminoglykosiden besteht.
Überempfindlichkeit gegenüber topisch angewendeten Aminoglykosiden kann bei manchen Patienten auftreten. Bei Entstehung einer Überempfindlichkeit mit diesem Präparat sollte die Behandlung vom Arzt abgebrochen werden und mit einer entsprechenden Therapie begonnen werden, ebenso bei Entzündungen durch Keime, welche auf das Präparat nicht ansprechen.
Bei Patienten, die eine systemische Tobramycin-Therapie erhielten, ist es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie neurotoxischen, ototoxischen und nephrotoxischen Reaktionen gekommen. Auch wenn diese Auswirkungen nicht nach topischem okulärem Gebrauch gemeldet wurden, ist Vorsicht bei gleichzeitiger Verabreichung mit systemischen Aminoglykosiden geboten (siehe Abschnitt 4.8).
Bei längerer Anwendung ist eine Überwucherung von resistenten Keimen inklusive Pilzen möglich. Bei solchen Superinfektionen ist eine entsprechende Behandlung einzuleiten.
Augensalben können die Wundheilung der Cornea verzögern.
Bei gleichzeitiger topischer Anwendung von Tobramycin mit systemisch verabreichten Aminoglykosid-Antibiotika sollte der Gesamtserumspiegel überprüft werden.
Während einer Therapie einer Augeninfektion sollen keine Kontaktlinsen getragen werden.
Zur Vermeidung einer Kontamination Tubenöffnung nicht mit Finger oder Gegenständen in Berührung bringen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.
Falls mehr als 1 topisches Augenarzneimittel verwendet wird, sollte zwischen den einzelnen Anwendungen ein Abstand von mindestens 5 Minuten eingehalten werden. Dabei sollten Augensalben zum Schluss angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Fertilität
Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Wirkung von topisch okulär verabreichtem Tobramycin auf die Fertilität durchgeführt.
Schwangerschaft
Über die Anwendung von TOBREX®-Augensalbe während der Schwangerschaft liegen keine bzw. eine begrenzte Anzahl von kontrollierten Studien vor. Tierstudien zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). TOBREX®-Augensalbe wird nicht für die Anwendung während der Schwangerschaft empfohlen.
Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Tobramycin in die Muttermilch übergeht; ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es sollte entweder abgestillt oder die Behandlung mit TOBREX®-Augensalbe abgesetzt werden; dabei ist der Vorteil des Stillens für das Kind gegen den Nutzen des Präparates für die Mutter abzuwägen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
TOBREX®-Augensalbe hat keinen oder nur vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
Wie bei jeder anderen topischen Augenmedikation können vorübergehendes Verschwommensehen bzw. 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
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Als häufigste unerwünschte Reaktion kommt es im Zusammenhang mit TOBREX®-Augensalbe zu Symptomen lokal begrenzter okulärer Toxizität und Überempfindlichkeit, wie z. B. Lidpruritus und –ödem, okuläre Hyperämie, okulärer Pruritus und erhöhte Tränenproduktion.
Tabellarische Zusammenfassung unerwünschter Wirkungen
Die nachstehenden unerwünschten Ereignisse 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) und sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden nach okulärer Anwendung von TOBREX®-Augensalbe beobachtet:

Systemorganklassen	***MedDRA-bevorzugte Bezeichnung (Version 12.0)***
Erkrankungen des Immunsystems	gelegentlich: Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	gelegentlich: Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	häufig: Augenbeschwerden, okuläre Hyperämie gelegentlich: Keratitis, Hornhautabschürfung, Erkrankung der Bindehaut, eingeschränkte Sehfunktion, Verschwommensehen, Liderythem, Bindehautödem, Augenlidödem, Erkrankung des Augenlids, Augenschmerzen, trockenes Auge, Augenausfluss, okulärer Pruritus, Fremdkörpergefühl des Auges, erhöhte Tränenproduktion nicht bekannt: Augenallergie, Augenreizung, Lidpruritus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	gelegentlich: Urtikaria, Dermatitis, Madarosis ciliaris, Leukoderma, Pruritus, trockene Haut nicht bekannt: Ausschlag

Beschreibung bestimmter unerwünschter Wirkungen
- Bei einigen Patienten kann eine Überempfindlichkeit gegenüber topisch verabreichten Aminoglykosiden auftreten (siehe Abschnitt 4.4).
- Bei Patienten, die eine systemische Tobramycin-Therapie erhielten, ist es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Neurotoxizität, Ototoxizität und Nephrotoxizität gekommen. Diese Auswirkungen wurden jedoch nicht nach topischem okulärem Gebrauch gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung
Eine akute topische Überdosierung oder durch Überdosierung ausgelöste Unverträglichkeits-reaktionen sind unwahrscheinlich. Eine zu hohe Dosis kann mit lauwarmem Leitungswasser aus dem Auge gespült werden. Auch bei versehentlicher Einnahme des Präparates sind Unverträglichkeitsreaktionen unwahrscheinlich. Bei Verdacht auf Einnahme der Salbe sind symptomatische und unterstützende Maßnahmen zu ergreifen.
Klinisch auffallende Symptome einer Überdosierung von TOBREX®-Augensalbe (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

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

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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 adenylierender, 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 nachstehenden Angaben sind nur als Anhaltspunkte für eine wahrscheinliche Empfindlichkeit von Mikroorganismen gegenüber dem in TOBREX®-Augensalbe 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 pseudodiphthericum Kocuria kristinae Staphylococcus aureus (Methicillin-empfindlich - MSSA) Staphylococcus haemolyticus (Methicillin-empfindlich - MSSH) ***Aerobe Gram-negative Mikroorganismen*** Acinetobacter junii Acinetobacter ursingii Citrobacter koseri Escherichia coli Klebsiella oxytoca Klebsiella pneumoniae Moraxella catarrhalis Moraxella oslonensis Morganella morganii Neisseria perflava Proteus mirabilis Pseudomonas aeruginosa Serratia liquifaciens
Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem bei der Anwendung darstellen kann Acinetobacter baumanii 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 resistene 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 wird nur geringfügig über die Hornhaut und Bindehaut resorbiert, und lediglich minimale Mengen gelangen nach topischer Verabreichung ins Auge.

Durch die hohe Tobramycin-Dosierung in TOBREX®erreicht Tobramycin den Infektionsort (Augenoberfläche) in Konzentrationen, die im allgemeinen wesentlich höher sind als der MHK der meisten resistenten Isolate (MHK >64 µg/ml); 1 Minute nach Verabreichung einer einzelnen Dosis TOBREX® liegt die Tobramycin-Konzentration im menschlichen Auge bei 848 ± 674 µg/ml.

Die Tobramycin-Konzentration im gesunden Tränenfilm des Menschen liegt für mindestens 44 Minuten nach Verabreichung von TOBREX®über dem MHK_{90} (16 µg/ml wie für Augenisolate beschrieben).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Chlorbutanol, Paraffin, weißes Vaselin.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Nach erstmaligen 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

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung: Alcon Ophthalmika, Wien.
8. Zulassungsnummer: 1–21066
9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung: 25. August 1995 / 11. Mai 2005.
10. Stand der Information: April 2011.
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.