

Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Netildex 3 mg/ml + 1 mg/ml Augengel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Netilmicin 3 mg (entsprechend Netilmicinsulfat (Ph.Eur.) 4,55 mg).

Dexamethason 1 mg (entsprechend Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium (Ph.Eur.) 1,32 mg)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Natriumdihydrogenphosphat 1,465 mg, Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat 5,0 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augengel im Einzeldosisbehälter.

Farblose, homogene halbfeste Masse.

pH-Wert: 6,2–7,2

Osmolalität: 270–330 mosmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Netildex wird angewendet bei entzündlichen Augenerkrankungen des vorderen Augensegments, einschließlich postoperativer Fälle, bei denen eine bakterielle Infektion oder das Risiko einer bakteriellen Infektion besteht.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene (einschließlich ältere Patienten)

Zweimal (2x) täglich 1 Tropfen in den Bindehautsack instillieren oder gemäß ärztlicher Verschreibung anwenden.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Netildex bei Kindern und Jugendlichen (von der Geburt bis zum Alter von 18 Jahren) wird nicht empfohlen.

Art der Anwendung

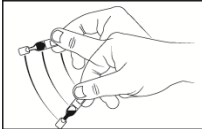
Anwendung am Auge.

Die Patienten müssen über die korrekte Handhabung des Einzeldosisbehältnisses informiert werden:

- 1) Waschen/desinfizieren Sie Ihre Hände.
- 2) Öffnen Sie den Aluminiumbeutel mit den Einzeldosisbehältnissen.
- 3) Trennen Sie ein Einzeldosisbehältnis vom Streifen ab und geben Sie die ungeöffneten Behältnisse in den Aluminiumbeutel zurück.



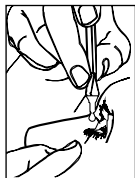
- 4) Überprüfen Sie vor der Anwendung, ob das Einzeldosisbehältnis unbeschädigt ist.
- 5) Halten Sie das Einzeldosisbehältnis mit der Oberseite nach unten und schütteln Sie es vorsichtig hin und her.



- 6) Zum Öffnen drehen Sie den oberen Teil und ziehen ihn ab. Achten Sie darauf, nach dem Öffnen des Behältnisses die Spitze nicht zu berühren.



- 7) Drücken Sie das Behältnis vorsichtig zusammen, bis ein Tropfen in die Spalte zwischen Ihrem Augapfel und dem unteren Augenlid fällt. Um eine Kontamination zu vermeiden, achten Sie darauf, die Spitze des Behältnisses nicht mit Ihrem Auge, Augenlid oder anderen Oberflächen zu berühren.



- 8) Das Behältnis sollte unmittelbar nach Gebrauch entsorgt werden.

Die systemische Resorption des Arzneimittels kann möglicherweise durch die einminütige Kompression des Tränensacks am inneren Augenwinkel während und nach dem Einträufeln des Gels reduziert werden (dadurch wird die Passage des Gels über den Tränennasengang in den Bereich der nasalen und pharyngealen Schleimhaut verhindert, wo eine großflächige Resorption möglich wäre).

Von der Verwendung von Kontaktlinsen während einer oberflächlichen Augeninfektion wird dringend abgeraten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Aminoglykosid-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Kinder unter 3 Jahren.

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Das Arzneimittel enthält Dexamethason und ist daher bei Patienten mit folgenden Beschwerden kontraindiziert:

- Erhöhter Augeninnendruck.
- Herpes-simplex-Keratitis (Keratitis herpetica) oder andere durch *Herpes simplex* verursachte Augeninfektionen.
- Viruserkrankungen der Bindehaut und der Hornhaut in einem akut ulzerativen Stadium.
- Konjunktivitis mit ulzerativer Keratitis auch im Anfangsstadium (positiver Fluorescein-Test).
- Tuberkulose und Mykosen des Auges.
- Augeninfektionen durch Mykobakterien.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die längerfristige Anwendung von topischen Produkten könnte Reizungen oder Sensibilisierungssphänomene verursachen. In solchen Fällen ist die Behandlung mit Netildex abzusetzen und eine alternative Behandlung einzuleiten.

Netildex ist ausschließlich zur ophthalmologischen Anwendung und darf nicht subkonjunktival oder in die vordere Augenkammer verabreicht werden.

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, die Spitze des Behältnisses nicht mit den Augen, Händen oder anderen Oberflächen in Berührung zu bringen.

Die längerfristige Anwendung von Kortikosteroiden könnte zu folgenden Situationen führen:

- 1) Entwicklung einer subkapsulären Katarakt (daher ist es nicht ratsam, Kortikosteroide über längere Zeiträume anzuwenden);
- 2) bei verletztem Gewebe ist die Wundheilung des geschädigten Gewebes verzögert und die Inzidenz und Ausbreitung von Infektionen dementsprechend erhöht;
- 3) Reduktion der Abwehrkräfte des Organismus und dementsprechend erhöhtes Risiko für sekundäre Augeninfektionen, insbesondere von Pilz- oder Virusinfektionen;
- 4) erhöhter Augeninnendruck mit möglicher Schädigung des Sehnervs (Glaukom) und Beeinträchtigung der Sehschärfe; bei Anwendung von Kortikosteroiden über einen Zeitraum von mehr als zwei Wochen wird die Überwachung des Augeninnendrucks empfohlen.

Besondere Vorsicht ist bei Erkrankungen geboten, die mit einer Verdünnung der Hornhaut einhergehen. Bei einigen Augenerkrankungen und der langfristigen Anwendung von Kortikosteroiden kann es zur Verdünnung der Hornhaut oder Sklera kommen; in diesen Fällen kann die Anwendung von topischen Steroiden zu Perforationen der Hornhaut oder Sklera führen.

Bei Virusinfektionen kann die Anwendung von Steroiden die Erkrankung verschlimmern/verstärken, so dass es zu einer irreversiblen Hornhauttrübung kommen könnte (siehe Abschnitt 4.3).

Bei akuten purulenten Augenerkrankungen und von Bakterien, Viren oder Pilzen verursachter Konjunktivitis könnten topische Kortikosteroide eine Infektion maskieren.

Nach einer intensiven oder langfristigen kontinuierlichen Therapie bei prädisponierten Patienten – einschließlich Kinder und mit CYP3A4-Hemmern wie Ritonavir und Cobicistat behandelten Patienten – könnte es in Verbindung mit der systemischen Resorption von okular angewendetem Dexamethason zu einem Cushing-Syndrom und/oder einer Nebennierensuppression kommen. In diesen Fällen muss die Behandlung ausgeschlossen werden.

Die Anwendung von Netildex bei Kindern wurde nicht untersucht. Daher sollte das Arzneimittel bei Kindern im Alter von 3 bis 12 Jahren erst nach einer sorgfältigen Abwägung von Nutzen und Risiken und unter strikter Aufsicht eines Arztes angewendet werden.

Sehstörungen

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden könnte es zu Sehstörungen kommen. Falls Patienten über Symptome wie Verschwommensehen oder andere Sehstörungen klagen, sollte die Überweisung an einen Augenarzt in Betracht gezogen werden, um die möglichen Ursachen abzuklären, beispielsweise Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen wie die Chorioretinopathia centralis serosa (CRCS), über die nach systemischer und tropischer Anwendung von Kortikosteroiden berichtet wurde.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Im Rahmen der Anwendung von Netildex wurde über keine signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen berichtet.

Die gemeinsame Verabreichung mit anderen potenziell nephrotoxischen und ototoxischen Antibiotika (auch topische, insbesondere wenn intrakavitär) könnte das Risiko solcher Effekte erhöhen.

Eine potenzielle Zunahme der Nephrotoxizität einiger Aminoglykoside wurde nach gemeinsamer oder aufeinander folgender Verabreichung anderer potenziell nephrotoxischer Substanzen beobachtet, beispielsweise mit Cisplatin, Polymyxin B, Colistin, Viomycin, Streptomycin, Vancomycin, anderen Aminoglykosiden und einigen Cephalosporinen (Cefaloridin) oder mit potenten Diuretika wie Ethacrynsäure und Furosemid aufgrund der Auswirkungen auf die Nieren.

In vitro kann die Kombination eines Aminoglykosids mit einem Beta-Laktam-Antibiotikum (Penicilline oder Cephalosporine) zu einer signifikanten gegenseitigen Deaktivierung führen. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und bei einigen Patienten mit normaler Nierenfunktion wurde eine Verringerung der Halbwertszeit oder der Plasmaspiegel von Aminoglykosiden beobachtet, selbst wenn ein Aminoglykosid-Antibiotikum und ein ähnliches Penicillin über zwei verschiedene Wege verabreicht wurden.

CYP3A4-Hemmer (beispielsweise Ritonavir und Cobicistat) könnten zu einer verringerten Ausscheidung von Dexamethason und dadurch zu einer verstärkten Wirkung und Nebennierensuppression/Cushing-Syndrom führen. Die Kombination sollte gemieden werden, sofern der Nutzen das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen des Kortikosteroids nicht überwiegt. In diesem Fall müssen die Patienten auf systemische Kortikosteroid-Nebenwirkungen überwacht werden.

Dieses Produkt enthält Phosphate, die bei topischer Verabreichung zu Hornhautablagerungen oder Hornhauttrübungen führen könnten. Bei der Anwendung bei Patienten mit beeinträchtigter Hornhaut und bei Patienten, die mehrere Medikamente – einschließlich anderer phosphathaltiger Augenmedikamente – erhalten, ist Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Netildex bei schwangeren Frauen liegen keine klinischen Daten vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf die Schwangerschaft, die embryonale/fötale Entwicklung, die Entbindung oder die postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Untersuchungen an Tieren haben eine teratogene Wirkung von Dexamethason gezeigt.

Die Anwendung von Netildex während der Schwangerschaft soll vermieden werden. Die Anwendung von Netildex sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der potenzielle Nutzen die Wahrscheinlichkeit unbekannter Risiken überwiegt.

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Dexamethason oder Netilmicin oder deren Metaboliten nach der Anwendung am Auge in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Netildex soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über mögliche Auswirkungen von Netildex auf die Fertilität beim Menschen vor.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Patienten sollten über mögliche Nebenwirkungen, welche die Sehfähigkeit beeinträchtigen könnten, informiert werden.

Vorübergehendes Verschwommensehen oder andere Sehstörungen könnten die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Falls es nach der Instillation zu einem Verschwommensehen kommt, müssen die Patienten abwarten, bis die Sicht wieder klar ist, bevor sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die gemeldeten Nebenwirkungen sind nachfolgend nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt. Es sind nicht genügend Daten verfügbar, um die Häufigkeit der einzelnen aufgeführten Effekte zu bestimmen.

Häufigkeit nicht bekannt:

Augenerkrankungen

Erhöhter Augeninnendruck, posteriore subkapsuläre Kataraktbildung, Entwicklung oder Verschlechterung von *Herpes-simplex*- oder Pilzinfektionen, verzögerte Wundheilung, konjunktivale Hyperämie, Brennen, Juckreiz.

Verschwommensehen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Immunsystems

Allergische Reaktion.

Endokrine Erkrankungen

Cushing-Syndrom, Nebennierensuppression (siehe Abschnitt 4.4).

Fälle einer Hornhautverkalkung wurden in Verbindung mit der Anwendung von phosphathaltigen Augentropfen sehr selten bei einigen Patienten mit erheblich geschädigter Hornhaut beobachtet.

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 über Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

Falls das Produkt versehentlich verschluckt oder in sehr hohen Dosen über längere Zeiträume angewendet wird, könnte dies toxische Nebenwirkungen verursachen

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiphlogistika und Antiinfektiva in Kombination; Kortikosteroide und Antiinfektiva in Kombination – ATC-Code: S01CA01.

Netildex enthält zwei Wirkstoffe: Dexamethason und Netilmicin.

Dexamethason ist ein Kortikosteroid mit hoher antiinflammatorischer Wirksamkeit, die 25-mal größer ist als die von Hydrokortison. Wie alle Kortikosteroide wirkt es hauptsächlich durch die Hemmung der Freisetzung von Arachidonsäure, einer Vorstufe der wichtigsten inflammatorischen Mediatoren: Prostaglandine und Leukotriene. Das Steroid wirkt durch Induktion der Synthese von Lipomodulin, einem Phospholipase-A₂-Inhibitor-Protein, das für die Freisetzung von Arachidonsäure verantwortlich ist.

Netilmicin ist ein halbsynthetisches Breitspektrum-Aminoglykosid-Antibiotikum. Aminoglykoside sind Antibiotika mit bakterizider Wirkung, welche die Proteinsynthese stören, indem sie Polypeptidanordnung und -synthese auf der ribosomalen Untereinheit 30S hemmen. Das antimikrobielle Spektrum von Netilmicin ist vergleichbar mit dem von Gentamicin und Tobramycin. Allerdings verfügt es über eine bessere antibakterielle Wirkung. Netilmicin ist in geringen Konzentrationen (0,5-12 Mikrogramm/ml) gegen unterschiedlichste grampositive und gramnegative Krankheitserreger des Auges wirksam, beispielsweise gegen *S. aureus*, *S. epidermidis* und andere Koagulase-negative Staphylokokken, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* und *Haemophilus influenzae*.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dexamethason erreicht nach Instillation in den Bindehautsack intraokular therapeutische Konzentrationen.

Auch nach topischer Verabreichung kann es zu einer systemischen Resorption kommen.

Wie andere Aminoglykoside ist Netilmicin ein wenig lipophiles Antibiotikum, das durch seine geringe Penetration in die vordere Augenkammer limitiert ist.

Studien an Erwachsenen haben gezeigt, dass die Konzentration von Netilmicin in der Tränenflüssigkeit nach einer einzelnen lokalen Verabreichung von Netilmicin-Augentropfen nach 5, 10 und 20 Minuten bzw. nach 1 Stunde typischerweise bei 256 Mikrogramm/ml, 182 Mikrogramm/ml, 94 Mikrogramm/ml bzw. 27 Mikrogramm/ml liegt. In Studien an Kaninchen mit einer Netilmicin-haltigen Augengel-Formulierung konnten nach lokaler Verabreichung sowohl in der Hornhaut als auch in der Bindehaut höhere Netilmicin-Konzentrationen nachgewiesen werden als mit Augentropfen. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass topisch verabreichtes Netilmicin nicht systemisch resorbiert wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zur Sicherheit stammen hauptsächlich aus Publikationen.

Dexamethason

Dexamethason wurde nach lokaler Anwendung über einen Zeitraum von bis zu sechs Monaten von Labortieren (Kaninchen und Ratten) gut vertragen. Symptome einer Dexamethason-Toxizität, die in verschiedenen Tierspezies nach oraler Verabreichung beobachtet wurden, standen mit den adrenokortikosteroiden Wirkungen in Zusammenhang und umfassten Veränderungen der Hypophysen-Nebennieren-Achse und eine leichte Anämie. Bei Labortieren wurden Anzeichen für eine Toxizität in Magen, Leber, Nebenniere, Hypophyse, Lunge und Milz festgestellt.

In Untersuchungen nach lokaler Verabreichung waren die meisten dieser Anzeichen selten oder nicht vorhanden.

Die aktuell vorliegenden Daten enthalten keine Hinweise auf klinisch relevante, genotoxische Eigenschaften von Glukokortikoiden.

In Tierexperimenten wurde gezeigt, dass Kortikosteroide zu fötaler Resorption und Gaumenspalten führen. Bei Kaninchen wurde gezeigt, dass Kortikosteroide eine fötale Resorption und verschiedene Anomalien – beispielsweise von Kopf, Ohren, Extremitäten und Gaumen – verursachen. Darüber hinaus wurde über intrauterine Wachstumshemmung und Veränderungen bei der funktionalen Entwicklung des zentralen Nervensystems berichtet.

Netilmicin

Die Klasse der Aminoglykosid-Antibiotika ist für die potenzielle Verursachung signifikanter nephrotoxischer und ototoxischer Effekte bekannt, von denen einige irreversibel sein könnten. In Fertilitäts-, Teratogenitäts- und postnatalen Studien mit Netilmicin an Ratten und Kaninchen kam es, insbesondere nach okulärer Anwendung, zu keiner signifikanten Toxizität von Netilmicin. In einer Studie an Kaninchen zur okulären Verträglichkeit wurden im Bereich von Bindehaut, Hornhaut und Augenhintergrund keine Läsionen beobachtet, und die Augenreflexe waren nicht beeinträchtigt.

Kombinationspräparat

Die Ergebnisse für das Kombinationspräparat aus Studien mit Kaninchen ähneln den oben zusammengefassten für die einzelnen Wirkstoffe.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass Dexamethason bei Fischarten endokrinologische Nebenwirkungen hat.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat
Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat
Dinatriumphosphat-Dodecahydrat
Xanthangummi
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 2 Jahre.

Das Arzneimittel enthält keine Konservierungsstoffe. Das Einzeldosisbehältnis muss sofort nach dem ersten Öffnen verwendet werden. Nach der Anwendung ist das Einzeldosisbehältnis zu entsorgen, auch wenn der Inhalt nur teilweise verwendet wurde.

Sobald ein Aluminiumbeutel erstmals geöffnet wird, müssen die Einzeldosisbehältnisse innerhalb von 28 Tagen verwendet werden. Nach diesem Zeitraum sind die nicht verwendeten Einzeldosisbehältnisse zu entsorgen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

Die Einzeldosisbehältnisse im Original-Aluminiumbeutel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Netildex wird in Einzeldosisbehältnissen aus Polyethylen geringer Dichte (LDPE) mit 0,4 ml Augengel geliefert. Die Einzeldosisbehältnisse sind in Streifen zu je 5 Stück zusammengefügt. Diese sind wiederum in einem Aluminiumbeutel und einem Umkarton verpackt. Der Umkarton enthält 2, 3 oder 4 Aluminiumbeutel. Die Packungsgrößen enthalten 10, 15 oder 20 Einzeldosisbehältnisse. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Hinsichtlich dieses Arzneimittels bestehen ökologisch Bedenken (siehe Abschnitt 5.3). Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SIFI S.p.A.
Via Ercole Patti 36
95025 Aci Sant'Antonio (CT)
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER

2204380.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

14/11/2020

10. STAND DER INFORMATION

03.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält eine Zubereitung aus Stoffen, deren Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.

