

Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nettacin 3 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 3 mg Netilmicin (als Netilmicinsulfat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis

Klare, farblose oder hellgelbe, praktisch partikelfreie Lösung.

pH-Wert: 6,5 - 7,5

Osmolalität: 0,274 – 0,306 osmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nettacin wird angewendet zur topischen Behandlung von äußerlichen Infektionen des Auges und der Augenanhangsgebilde durch Bakterien, die gegenüber Netilmicin empfindlich sind.

Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Einsatz von Antibiotika sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis beträgt dreimal täglich 1 oder 2 Tropfen, die in den Bindehautsack des betroffenen Auges/der betroffenen Augen einzutropfen sind, oder das Arzneimittel entsprechend der ärztlichen Verordnung anwenden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nettacin 3 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehälter bei Kindern (unter 12 Jahren) oder Jugendlichen (bis 18 Jahren) ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

- 1) Hände vor dem Eintropfen der Augentropfen gründlich waschen/reinigen.
- 2) Aluminiumbeutel mit den Einzeldosisbehältnissen öffnen.
- 3) Darauf achten, dass das Einzeldosisbehältnis unbeschädigt ist.



- 4) Ein Einzeldosisbehältnis vom Streifen lösen und die ungeöffneten Behältnisse wieder in den Beutel zurückgeben.



- 5) Zum Öffnen die Lasche am Behältnis abdrehen, ohne daran zu ziehen. Nach dem Öffnen des Behältnisses dessen Spitze nicht mehr berühren.



- 6) Einzeldosisbehältnis vorsichtig zusammendrücken, sodass ein einzelner Tropfen in das betroffene Auge/die betroffenen Augen fällt. Das Auge oder die Augenlider oder andere Oberflächen nicht mit der Spitze des Einzeldosisbehältnisses berühren, um eine mögliche Verunreinigung zu vermeiden.



Zur Reduktion einer möglichen systemischen Resorption soll der Tränensack am inneren Augenwinkel während und nach dem Eintropfen der Augentropfen für eine Minute komprimiert werden. (Dies verhindert, dass die Tropfen über den Tränenkanal in den großen resorbierenden Bereich der Nasen- und Rachenschleimhaut fließen).



Dauer der Behandlung

Die übliche Behandlungsdauer beträgt 5 Tage. Bei refraktären oder komplizierten Infektionen kann der Arzt eine längere Behandlung empfehlen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten, die eine systemische Behandlung mit Aminoglykosid-Antibiotika erhielten, traten schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich Neurotoxizität, Ototoxizität und Nephrotoxizität, auf. Bei gleichzeitiger Anwendung wird zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitt 4.5).

Die Langzeitanwendung von topischen Antibiotika kann eine übermäßige Vermehrung resistenter Mikroorganismen verursachen. Sollte sich innerhalb relativ kurzer Zeit keine klinische Besserung einstellen oder sollten eine Reizung oder Anzeichen für eine Sensibilisierung auftreten, müssen die Behandlung abgebrochen und geeignete therapeutische Maßnahmen ergriffen werden.

Nettacin kann nicht injiziert werden und darf daher nicht als subkonjunktivale Injektion gegeben oder in die vordere Augenkammer eingebracht werden.

Bei einer die Augenoberfläche betreffenden Infektion wird vom Tragen von Kontaktlinsen dringend abgeraten.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Nettacin bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine signifikanten pharmakologischen Wechselwirkungen bei der Anwendung von Nettacin berichtet.

Die gleichzeitige Anwendung anderer potenziell nephro- und ototoxischer Antibiotika, auch topisch und insbesondere intrakavitär, kann das Risiko für solche Wirkungen erhöhen.

Die gleichzeitige oder sequenzielle Anwendung folgender nephrotoxischer Arzneimittel mit Aminoglykosid-Antibiotika kann das Potenzial für Nephrotoxizität erhöhen und die gleichzeitige Anwendung sollte daher vermieden werden: Cisplatin, Polymyxin B, Colistin, Viomycin, Streptomycin, Vancomycin, andere Aminoglykosid-Antibiotika und manche Cephalosporine (Cephaloridin) oder starke Diuretika wie Ethacrynsäure und Furosemid, wegen ihrer Wirkungen auf die Nieren.

In vitro kann die Kombination eines Aminoglykosid-Antibiotikums mit einem Beta-Laktam-Antibiotikum (Penicilline oder Cephalosporine) zu einer erheblichen wechselseitigen Inaktivierung führen. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und bei manchen Patienten mit normaler Nierenfunktion kam es zu einer Abnahme der Halbwertszeit oder Plasmaspiegel des Aminoglykosid-Antibiotikums. Dies passiert auch wenn die Art der Anwendung des Aminoglykosids eine andere war als die des Penicillin-artigen Antibiotikums.

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass bei Anwendung von mehr als einem Augenarzneimittel ein Abstand von mindestens 5 Minuten zwischen der Anwendung der verschiedenen Arzneimittel eingehalten werden muss. Augensalben sollten als Letztes angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Obwohl präklinische Studien bei topischer Anwendung von Netilmicin keine fetale Toxizität zeigen, wofür die geringe systemische Resorption des Arzneimittels sorgt, sollte es während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter strenger ärztlicher Kontrolle angewendet werden.

Stillzeit

Die Anwendung von Nettacin während der Stillzeit wird nicht empfohlen, weil Aminoglykosid-Antibiotika in geringen Mengen in die Muttermilch übergehen.

Fertilität

Über die Wirkung von Nettacin auf die Fertilität des Menschen liegen keine Daten vor.

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

Die Anwendung der Augentropfen kann vorübergehend zu verschwommenem Sehen führen. Wenn beim Eintropfen verschwommenes Sehen auftritt, soll der Patient warten, bis er wieder klar sieht, bevor er ein Fahrzeug führt oder Maschinen bedient

4.8 Nebenwirkungen

Die berichteten Nebenwirkungen sind unten nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt. Es liegen nicht genügend Daten vor, um die Häufigkeit der einzelnen aufgeführten Nebenwirkungen zu ermitteln.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Augenerkrankungen:

- Augenreizung
- Bindehauthyperämie
- Ausschlag am Augenlid
- Augenlidödem
- Augenjucken

Erkrankungen des Immunsystems:

- Überempfindlichkeit
- Urtikaria

Die von Nettacin ausgelösten Episoden von Augenreizung und Überempfindlichkeit sind leicht und vorübergehend.

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, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisher wurden keine Fälle von Überdosierung gemeldet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiinfektiva, Antibiotika, ATC-Code: S01AA23

Netilmicin ist ein halbsynthetisches Aminoglykosid-Antibiotikum mit einem breiten Wirkungsspektrum. Es hat sich in niedrigen Konzentrationen als wirksam gegen verschiedene pathogene Bakterien, grampositive und gramnegative Erreger, einschließlich Gentamicin-resistente Stämme, erwiesen. Dieses Antibiotikum ist im Gegensatz zu Gentamicin unempfindlich gegen die Wirkung von Bakterienenzymen, die es durch Phosphorylierung oder Adenylierung unwirksam machen.

Netilmicin besitzt eine rasch einsetzende bakterizide Wirkung, die auf der Induktion von Translationsfehlern im genetischen Code der mRNA und dem daraus resultierenden Einbau falscher Aminosäuren in die entstehende Polypeptidkette beruht.

Die Prävalenz der Resistenz bestimmter Spezies kann geographische und zeitliche Variationen zeigen und Informationen über lokal auftretende Resistenzen sind daher wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung von schweren Infektionen. Die folgenden Angaben sind nur ungefähre Anhaltspunkte für die Wahrscheinlichkeit, mit der bestimmte Bakterien empfindlich gegen Netilmicin in Nettacin sind.

Die Breakpoint-Definitionen, die Isolate als empfindlich oder resistent klassifizieren, sind nützlich für die Vorhersage der klinischen Wirksamkeit von systemisch angewendeten Antibiotika. Wenn das Antibiotikum jedoch in sehr hohen Konzentrationen topisch direkt auf die Infektionsstelle appliziert wird, treffen die Breakpoint-Definitionen unter Umständen nicht zu. Die meisten Isolate, die anhand der systemischen Breakpoints als resistent eingestuft würden, sind topisch erfolgreich behandelbar.

In einigen europäischen Ländern kann die Häufigkeit der Gesamtaminoglykosidresistenz aller Staphylokokken bis zu 50 % betragen.

Tabelle 1 Speziesbezogene klinische MHK-Breakpoints für Netilmicin (EUCAST 2017)

Mikroorganismus	Klinische MHK-Breakpoints (mg/l)		
	S (≤)	R (≥)	ECOFF
<i>Enterobakterien</i>	2	4	2
<i>Pseudomonas</i>	4	4	4
<i>Acinetobacter</i>	4	4	NB
<i>Staphylokokken</i>	1	1	1
Koagulasenegative <i>Staphylokokken</i>	1	1	NB
<i>Enterokokken</i>	FE	FE	NB
<i>Streptococcus A, B, C und G</i>	NB	NB	NB
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	NB	NB	NB
<i>Viridans-Streptokokken</i>	NB	NB	NB
<i>Haemophilus influenzae</i>	FE	FE	NB
<i>Moraxella catarrhalis</i>	FE	FE	NB

<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	NB	NB	NB
<i>Neisseria meningitidis</i>	NB	NB	NB
Grampositive Anaerobier außer <i>Clostridioides difficile</i>	NB	NB	NB
Gramnegative Anaerobier	NB	NB	NB
Nicht speziesbezogener Breakpoint	2	4	NB
Erklärungen: S = Sensitiv. R = Resistent. ECOFF = Allgemeiner epidemiologischer Grenzwert für die Resistenzüberwachung. FE = Fehlende Evidenz, dass die fragliche Spezies ein gutes Ziel für die Therapie mit diesem Arzneimittel ist. NB = nicht berichtet.			

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Netilmicin gegen die meisten Stämme von verbreiteten Augenerkrankungserregern und verbreiteten Hautflorabakterien wirksam ist. Tabelle 2 listet die Empfindlichkeiten gegen Netilmicin von insgesamt 767 Bakterienisolaten von klinischen, vom Auge entnommenen Proben auf, die aus Frankreich (FR), Deutschland (DE), Italien (IT), Polen (PL), der Slowakischen Republik (SR), Spanien (ES) und dem Vereinigten Königreich (UK) stammen und die Gesamtempfindlichkeit der verbreiteten Augenflora gegenüber dem Antibiotikum zeigen.

Tabelle 2 Allgemeine *In-vitro*-Daten zur Empfindlichkeit gegenüber Netilmicin von Isolaten aus der EU

Erreger	Empfindlich		Intermediär empfindlich		Resistent		MHK ₅₀ (µg/ml)	MHK ₉₀ (µg/ml)
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]		
<i>S. aureus</i>	252	100	0	0	0	0	0,25	0,5
<i>S. aureus</i> (koagulasenegativ)	302	96,5	10	3,2	1	0,3	0,06	4
<i>S. epidermidis</i>	216	95,6	9	4	1	0,4	0,05	4
<i>S. pneumoniae</i>							4	8
<i>H. influenzae</i>							0,25	0,5
<i>Ps. aeruginosa</i>	39	100	0	0	0	0	4	4

Weitere Informationen:

Kreuzresistenzen zwischen Aminoglykosid-Antibiotika (z. B. Gentamicin, Tobramycin und Netilmicin) sind auf die Spezifität der modifizierenden Enzyme, Adenyltransferase (ANT) und Acetyltransferase (ACC), zurückzuführen.

Allerdings variieren die Kreuzresistenzen zwischen Aminoglykosid-Antibiotika aufgrund der unterschiedlichen Spezifitäten der verschiedenen modifizierenden Enzyme. Der häufigste Mechanismus hinter der erworbenen Resistenz gegenüber Aminoglykosid-Antibiotika ist die Inaktivierung der antibiotischen Wirkung durch Plasmid- und Transposon-kodierte modifizierende Enzyme.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach dem Einbringen von Nettacin in den Bindehautsack ist eine geringe topische und systemische Resorption zu erwarten.

Nach intramuskulärer Injektion von 2 mg/ml werden innerhalb von 30-60 Minuten Spitzenkonzentrationen im Plasma von 5 µg/ml Netilmicin erreicht. Eine intravenöse Infusion über 60 Minuten führt zu einer Spitzenkonzentration im Plasma von etwa 11 µg/ml. Die Halbwertszeit beträgt normalerweise 2,0 bis 2,5 Stunden bei Erwachsenen und erhöht sich bei Niereninsuffizienz.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den maßgeblichen Studien an Ratten, Hunden, Meerschweinchen, Katzen, Kaninchen und Affen lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die LD₅₀ bei intramuskulärer und intraperitonealer Gabe beträgt 142 bzw. 186 mg/kg bei Mäusen, 166 bzw. 266 mg/kg bei Ratten sowie 160 < LD₅₀ < 200 i.m. bzw. 40 < LD₅₀ < 72 i.v. bei Hunden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Die Einzeldosisbehältnisse müssen sofort nach dem Öffnen verwendet werden; übrig gebliebener Inhalt ist zu entsorgen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

15 Einzeldosisbehältnisse aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) mit jeweils 0,3 ml Augentropfen, Lösung.

20 Einzeldosisbehältnisse aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) mit jeweils 0,3 ml Augentropfen, Lösung.

Jeweils 5 Einzeldosisbehältnisse sind in einem Aluminiumbeutel verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Antibiotikum 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

7000006.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

22/03/2021

10. STAND DER INFORMATION

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.