

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Netildex 3 mg/ml + 1 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml enthält:

4,55 mg Netilmicinsulfat, entsprechend 3 mg Netilmicin.

1,32 mg Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium, entsprechend 1 mg Dexamethason.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Benzalkoniumchlorid 0,05 mg/ml, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O 1,47 mg, Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat 10 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Klare, farblose oder leicht gelbliche Lösung

pH-Wert: 6,7 - 7,7

Osmolalität: 0,270 – 0,330 osmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Netildex wird angewendet zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen des vorderen Augenabschnitts, auch nach einer Operation, bei denen eine bakterielle Infektion vorliegt oder das Risiko einer bakteriellen Infektion mit Netilmicin-empfindlichen Erregern besteht.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene (einschließlich ältere Patienten)

Viermal täglich 1 Tropfen in den Bindehautsack jedes betroffenen Auges tropfen oder entsprechend ärztlicher Verordnung anwenden.

Ein Verschluss des Tränennasengangs durch Kompression des Tränensacks oder das Schließen der Augenlider für 2 Minuten kann die systemische Resorption verringern. Dies kann zu einer Abnahme systemischer Nebenwirkungen führen und die lokale Wirkung verstärken.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Netildex bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Das Arzneimittel sollte bei Kindern und Jugendlichen nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter strenger ärztlicher Kontrolle angewendet werden.

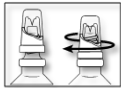
Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge

Vor der Anwendung ist darauf zu achten, dass die Flasche unbeschädigt ist.

1. Hände sorgfältig waschen und eine bequeme Sitzposition einnehmen.
2. Verschlusskappe fest zudrehen, damit die Spitze der Flasche durchbrochen wird.

Verschlusskappe aufschrauben.



3. Den Kopf in den Nacken legen.
4. Das untere Augenlid des betroffenen Auges behutsam mit dem Finger nach unten ziehen.
5. Die Flasche vorsichtig umdrehen und die Spitze der Flasche nahe an das Auge heranzuführen, ohne das Auge zu berühren. Auge oder Augenlid nicht mit der Tropferspitze berühren.
6. Die Flasche vorsichtig zusammendrücken, sodass ein einzelner Tropfen in das betroffene Auge/die betroffenen Augen fällt. Anschließend das Augenlid wieder loslassen.



7. Das Auge schließen und mit dem Finger gegen den inneren Augenwinkel des betroffenen Auges neben der Nase drücken. Der Augenwinkel 2 Minuten gedrückt halten.
8. Den Vorgang am anderen Auge, wenn vom Arzt verordnet, wiederholen.
9. Die Flasche mit der Verschlusskappe verschließen.



Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder der Anwendung des Arzneimittels

Kontaktlinsen sollten während der Behandlung mit den Corticosteroid-Augentropfen wegen des erhöhten Infektionsrisikos nicht getragen werden.

Wenn Kontaktlinsen getragen werden, sind diese vor dem Eintropfen der Augentropfen zu entfernen und können 15 Minuten nach der Anwendung wieder eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei einer die Augenoberfläche betreffenden Infektion oder Entzündung wird vom Tragen von Kontaktlinsen dringend abgeraten.

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Augentropfen bei unsachgemäßer Handhabung durch Bakterien verunreinigt werden können, was zu Augeninfektionen führen kann. Die Anwendung verunreinigter Augentropfen kann zu schwerwiegenden Augenschäden und daraus resultierendem Verlust des Sehvermögens führen.

Bei Anwendung von mehr als einem topischen Augenarzneimittel muss zwischen der Anwendung der einzelnen Arzneimittel ein Zeitabstand von mindestens zehn Minuten eingehalten werden. Augensalben sollten zuletzt angewendet werden.

Dauer der Behandlung

Die Behandlungsdauer liegt üblicherweise zwischen 5 und 14 Tagen.

4.3 Gegenanzeigen

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

Das Arzneimittel enthält Kortikosteroide und ist daher bei Patienten mit folgenden Erkrankungen kontraindiziert:

- 1) intraokulare Hypertension
- 2) Keratitis herpetica oder andere durch Herpes simplex ausgelöste Augeninfektionen
- 3) Viruserkrankungen der Hornhaut und Bindehaut
- 4) Pilzkrankungen des Auges
- 5) mykobakterielle Infektionen des Auges

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Netildex ist nur zur Anwendung am Auge bestimmt und darf nicht eingenommen oder in die vordere Augenkammer eingebracht werden.

Bei einer länger als 15 Tage dauernden Behandlung muss der Augeninnendruck regelmäßig kontrolliert werden.

Eine längerfristige Anwendung kann zu intraokularer Hypertension/Glaukom mit daraus resultierender Schädigung des Sehnervs sowie zu einer Verminderung der Sehschärfe und zu Gesichtsfelddefekten führen.

Die langfristige Anwendung von Kortikosteroiden kann zu Folgendem führen:

- 1) posteriore subkapsuläre Kataraktbildung
- 2) verzögerte Wundheilung
- 3) vermindertes Ansprechen auf das Arzneimittel und damit erhöhte Gefahr von Sekundärinfektionen des Auges, insbesondere durch Pilze und Viren.

Bei akuten eitrigen Infektionen des Auges kann die Anwendung von Kortikosteroiden die Infektion maskieren oder verschlimmern. Im Zusammenhang mit Erkrankungen, die ein Dünnerwerden der Hornhaut oder Sklera verursachen, wurde über das Auftreten von Perforationen durch die Anwendung topischer Steroide berichtet.

Bei manchen Patienten kann eine Sensibilität gegenüber topischen Aminoglykosiden auftreten. Sollte eine Sensibilität auftreten, ist das Arzneimittel abzusetzen.

Dieses Arzneimittel enthält Dexamethason und ist bei Patienten mit Glaukom mit Vorsicht anzuwenden; bei einer Familienanamnese mit dieser Erkrankung ist die Anwendung sorgfältig abzuwägen.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit CYP3A-Hemmern, einschließlich Ritonavir und Cobicistat-haltigen Arzneimitteln, ist mit einem erhöhten Risiko von systemischen Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombination ist zu vermeiden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko von systemischen Nebenwirkungen durch Kortikosteroide; in diesem Fall müssen die Patienten auf systemische Nebenwirkungen durch Kortikosteroide überwacht werden.

Dieses Arzneimittel enthält Phosphate, die bei topischer Anwendung zu Hornhautablagerungen oder Hornhauttrübung führen können. Es sollte bei Patienten mit geschädigter Hornhaut und in

Fällen, in denen der Patient mit mehreren phosphathaltigen Augenarzneimitteln gleichzeitig behandelt wird, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Ist innerhalb weniger Tage keine signifikante klinische Besserung zu verzeichnen oder treten Reizungen oder Sensibilisierungerscheinungen auf, muss die Behandlung abgebrochen und eine angemessene Therapie begonnen werden.

Sehstörungen

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden kann es zu Sehstörungen kommen. Falls ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte die Überweisung an einen Augenarzt in Betracht gezogen werden, um die möglichen Ursachen abzuklären, wie beispielsweise Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen wie Chorioretinopathia centralis serosa (CRCS), über die nach systemischer und tropischer Anwendung von Kortikosteroiden berichtet wurde.

Kontaktlinsen

Netildex Augentropfen im Mehrdosenbehältnis enthalten Benzalkoniumchlorid, das in Augenarzneimitteln häufig als Konservierungsmittel verwendet wird. Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Die Patienten müssen daher angewiesen werden, die Kontaktlinsen vor Anwendung der Augentropfen zu entfernen und sie erst nach 15 Minuten wieder einzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Es liegen Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid Reizungen am Auge und trockene Augen hervorrufen und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen kann. 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.

Bei häufiger oder länger dauernder Anwendung und bei Patienten mit Augenerkrankungen, bei denen es zu einer Schädigung der Hornhaut kommt, ist eine engmaschige Überwachung erforderlich. Als Alternative sollte die Anwendung von Netildex Augentropfen im Einzeldosisbehältnis, die keine Konservierungsmittel enthalten, empfohlen werden.

Kinder und Jugendliche

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Netildex durchgeführt.

Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen:

Netilmicin:

Signifikante Arzneimittelwechselwirkungen wurden bei der Anwendung von Netilmicin Augentropfen, Lösung nicht beschrieben.

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

Nach gleichzeitiger oder sequenzieller Anwendung anderer potenziell nephrotoxischer Arzneimittel wie Cisplatin, Polymyxin B, Colistin, Viomycin, Streptomycin, Vancomycin, anderer Aminoglykosid-Antibiotika und einiger Cephalosporine (Cephaloridin) oder starker Diuretika wie Ethacrynsäure und Furosemid, wurde aufgrund der Wirkungen auf die Nieren eine potenzielle Zunahme der Nephrotoxizität von einigen Aminoglykosiden beschrieben.

Die gleichzeitige oder sequenzielle Anwendung dieser Arzneimittel mit Netilmicin sollte vermieden werden.

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 der Plasmaspiegel des Aminoglykosid-Antibiotikums, auch wenn das Aminoglykosid-Antibiotikum und ein ähnliches penicillinartiges Antibiotikum auf zwei unterschiedliche Anwendungsarten gegeben wurden.

Dexamethason:

Das Risiko eines erhöhten Augeninnendrucks im Zusammenhang mit einer länger dauernden Kortikosteroidtherapie kann bei gleichzeitiger Anwendung von Anticholinergika, insbesondere Atropin und ähnlichen Substanzen, bei Patienten mit Prädisposition für ein akutes Engwinkelglaukom erhöht sein.

CYP3A4-Hemmer (einschließlich Ritonavir und Cobicistat) können zu einer verringerten Ausscheidung von Dexamethason und dadurch zu einer verstärkten Wirkung und zu Nebennierensuppression/Cushing-Syndrom führen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko von systemischen Nebenwirkungen durch Kortikosteroide; in diesem Fall müssen die Patienten auf systemische Nebenwirkungen durch Kortikosteroide überwacht werden.

Bei Patienten mit geschädigter Hornhaut und in Fällen, in denen der Patient mit mehreren phosphathaltigen Augenarzneimitteln gleichzeitig behandelt wird, besteht ein erhöhtes Risiko für Hornhautablagerungen oder Hornhauttrübung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von Netildex bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine teratogene Aktivität für Dexamethason gezeigt.

Es wird empfohlen, die Anwendung von Netildex während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Es gibt nur unzureichende Informationen darüber, ob Dexamethason, Netilmicin oder deren Metabolite nach der Anwendung am Auge in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Netildex sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

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

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

Netildex hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Die Anwendung der Augentropfen kann vorübergehend zu verschwommenem Sehen führen.

Patienten dürfen keine Fahrzeuge führen und keine Maschinen bedienen, bis diese Beeinträchtigung abgeklungen ist.

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

- intraokulärer Druck erhöht (nach 15-20 Tagen topischer Anwendung bei empfindlichen oder glaukomatösen Patienten)
- posteriore subkapsuläre Kataraktbildung
- verschwommenes Sehen
- Auftreten oder Verschlechterung von Herpes-simplex- oder Pilz-Infektionen
- gestörte Wundheilung.

Erkrankungen des Immunsystems

- okuläre Hypersensibilität: Bindehauthyperämie, Brennen, Juckreiz

Endokrine Erkrankungen

- Cushing-Syndrom
- Nebennierensuppression (siehe Abschnitt 4.4)

In sehr seltenen Fällen wurden bei einigen Patienten mit stark geschädigter Hornhaut im Zusammenhang mit der Anwendung von phosphathaltigen Augentropfen Fälle von Kalkablagerungen in der Hornhaut berichtet.

Benzalkoniumchlorid verursacht Berichten zufolge Augenreizungen, Symptome von trockenen Augen und kann den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen.

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.

Nebenwirkungen können auftreten, wenn der gesamte Inhalt eines Mehrdosenbehältnisses (mit 5 mg Dexamethason) verschluckt wird. In einem solchen Fall ist sofort ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiphlogistika und Antiinfektiva in Kombination, Kortikosteroide und Antiinfektiva in Kombination, ATC-Code: S01C A01
Netildex enthält zwei Wirkstoffe: Dexamethason und Netilmicin.

Dexamethason:

- Wirkmechanismus

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, d.h. Prostaglandine und Leukotriene.

Die Wirksamkeit von Dexamethason bei der Behandlung entzündlicher Augenerkrankungen ist gut dokumentiert.

- Pharmakodynamische Wirkungen

Kortikosteroide entfalten ihre entzündungshemmenden Wirkungen durch die Unterdrückung vaskulärer Endothelzelladhäsionsmoleküle und der Zytokinexpression. Diese Wirkung kulminiert in einer reduzierten Expression entzündungsfördernder Mediatoren und in der Unterdrückung der Adhäsion von Leukozyten aus dem Kreislauf an das vaskuläre Endothel, wodurch ihr Eindringen in das entzündete Augengewebe verhindert wird.

Im Vergleich zu einigen anderen Steroiden entfaltet Dexamethason eine ausgeprägte entzündungshemmende Wirkung mit reduzierter mineralokortikoider Aktivität und zählt zu den am stärksten entzündungshemmenden Wirkstoffen.

Netilmicin:

- Wirkmechanismus

Netilmicin ist ein sehr wirksames, schnell bakterizid wirkendes Aminoglykosid-Antibiotikum mit breitem Wirkungsspektrum. Es entfaltet seine Hauptwirkung auf die Bakterienzellen durch Hemmung des Polypeptidaufbaus und der Polypeptidsynthese in der ribosomalen 30S-Untereinheit. Netilmicin bietet in dieser Kombination antibakteriellen Schutz gegen empfindliche Erreger.

- Pharmakodynamische Wirkungen

Tabelle 1 zeigt die MHK-Breakpoints, anhand derer eine Unterscheidung zwischen empfindlichen und intermediär empfindlichen Erregern sowie zwischen intermediär empfindlichen und resistenten Erregern möglich ist, die auf EUCAST-Daten basieren.

Die Prävalenz der Resistenz bestimmter Spezies kann geographische und zeitliche Schwankungen zeigen und Informationen über lokal auftretende Resistenzen sind daher wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung von schweren Infektionen. Bei einer lokalen Prävalenz von Resistenzen, die Zweifel am Nutzen des Wirkstoffs zumindest bei einigen Arten von Infektionen aufkommen lässt, sollte gegebenenfalls der Rat eines Experten eingeholt werden. Die folgenden Angaben sind nur ungefähre Anhaltspunkte für die Wahrscheinlichkeit, mit der bestimmte Bakterien empfindlich gegen Netilmicin in Netildex sind.

Die Breakpoint-Definitionen, die Isolate als empfindlich oder resistent klassifizieren, sind nützlich für die Vorhersage der klinischen Wirksamkeit von systemisch verabreichten 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</i> A, B, C und G	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

Dexamethason:

- Resorption

Dexamethason erreicht nach Instillation in den Bindehautsack therapeutische Konzentrationen im Auge. Die maximalen Konzentrationen in der Hornhaut und im Kammerwasser werden innerhalb von 1-2 Stunden erreicht. Die Plasmahalbwertszeit von Dexamethason beträgt ungefähr 3 Stunden.

- Verteilung

Die systemische Exposition nach topischer Anwendung von Netildex am Auge ist gering. Nach der Anwendung von viermal täglich einem Tropfen Netildex in jedem Auge an zwei aufeinander folgenden Tagen lagen die höchsten Dexamethason-Plasmakonzentrationen nach der letzten topischen Anwendung im Bereich von 220 Pikogramm (pg)/ml bis 888 pg/ml (Mittel: 555 ± 217 pg/ml).

- Biotransformation

Nach der Anwendung wird Dexamethason-Natriumphosphat einer Hydrolysereaktion unterworfen, die durch Enzyme im Tränenfilm und in der Hornhaut katalysiert wird, und wird teilweise in lipidlöslichen Dexamethason-Alkohol umgewandelt.

- Elimination

Dexamethason wird in großem Umfang in Form von Metaboliten eliminiert.

Netilmicin:

- Resorption

Wie alle Aminoglykoside ist Netilmicin kaum lipophil und dringt daher nach topischer Anwendung nur schlecht in die vordere Augenkammer ein.

- Verteilung

Studien am Menschen haben gezeigt, dass die Konzentration von Netilmicin in der Tränenflüssigkeit nach einmaliger topischer Anwendung im typischen Fall 256 Mikrogramm/ml nach 5 Minuten, 182 Mikrogramm/ml nach 10 Minuten, 94 Mikrogramm/ml nach 20 Minuten und 27 Mikrogramm/ml nach 1 Stunde beträgt.

- Biotransformation

Netilmicin wird nach topischer Anwendung am Auge nicht metabolisiert.

- Elimination

Wie andere Aminoglykosid-Antibiotika wird Netilmicin in erster Linie unverändert über die Nieren ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten zur Sicherheit sind hauptsächlich der veröffentlichten Literatur entnommen.

Dexamethason

Dexamethason wurde nach lokaler Anwendung über einen Zeitraum von bis zu sechs Monaten von Labortieren (Kaninchen und Ratten) nachweislich gut vertragen.

Symptome einer Dexamethason-Toxizität, die in verschiedenen Tierspezies nach oraler Anwendung beobachtet wurden, stehen mit den adrenokortikosteroiden Wirkungen in Zusammenhang und umfassen Veränderungen der Hypophysen-Nebennieren-Achse sowie eine leichte Anämie.

Bei Labortieren wurden Anzeichen für eine Toxizität in Magen, Leber, Nebenniere, Hypophyse, Lunge und Milz festgestellt

In Studien nach lokaler Applikation waren die meisten dieser Anzeichen selten oder nicht vorhanden.

Aktuell vorliegende Daten enthalten keine Hinweise auf klinisch relevante genotoxische Eigenschaften von Glukokortikoiden.

In tierexperimentellen Untersuchungen wurde gezeigt, dass Kortikosteroide zu fötaler Resorption und zu Gaumenspalten führen. Beim Kaninchen führten Kortikosteroide zu fötaler Resorption und diversen Anomalien von Kopf, Ohren, Extremitäten und Gaumen.

Darüber hinaus wurden eine intrauterine Wachstumshemmung und Veränderungen bei der funktionalen Entwicklung des zentralen Nervensystems beschrieben.

Netilmicin

Als eine Klasse von Antibiotika haben die Aminoglykoside bekanntermaßen das Potenzial, erhebliche nephrotoxische und ototoxische Wirkungen zu verursachen, von denen einige irreversibel sein können. Studien zur Fertilität, Teratogenität und postnatalen Entwicklung mit Netilmicin an Ratten und Kaninchen ergaben keine signifikanten Anhaltspunkte für eine Toxizität von Netilmicin, insbesondere nach der Anwendung am Auge. In einer Studie zur Verträglichkeit am Auge bei Kaninchen wurden keine Läsionen auf Bindehaut- und Hornhautebene oder des Fundus beobachtet und die Augenreflexe waren nicht beeinträchtigt.

Fixkombination

Ähnliche Ergebnisse wie die oben für jeden einzelnen Wirkstoff zusammengefasst wurden in Studien an Kaninchen mit der Fixkombination gewonnen.

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

Die Berechnung der vorhergesagten Umweltkonzentration im Oberflächenwasser (Predicted Environmental Concentration (PEC)_{Surface Water}) sowohl für Dexamethason als auch für Netilmicin basiert auf einer maximalen Humandosis von acht Tropfen des Arzneimittels in einem Zeitraum von 24 Stunden.

Jeder Tropfen enthält 0,05 mg Dexamethason und 0,15 mg Netilmicin. Die berechneten PEC *Surface Water*-Werte, die sich für Dexamethason und Netilmicin aus der Anwendung der Augentropfen ergeben, betragen 0,002 Mikrogramm/l bzw. 0,006 Mikrogramm/l. Diese Werte liegen unter dem Wirkungsgrenzwert von 5 % (0,01 Mikrogramm/l) und es ist daher unwahrscheinlich, dass die bei normalem Gebrauch abgegebene Menge Dexamethason und Netilmicin ein Risiko für die aquatische Umwelt darstellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat

Natriumdihydrogenphosphat

Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat

Benzalkoniumchlorid

Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Anbruch: 28 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Schachtel mit 1 Flasche aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) mit Schraubkappe, die 5 ml Augentropfen, Lösung enthält.

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

7000641.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

(siehe Unterschrift)

10. STAND DER INFORMATION

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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