

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ISOPTO-MAX®

1,0 mg/ml, 3500 I.E./ml, 6000 I.E./ml Augentropfensuspension

1,0 mg/g, 3500 I.E./g, 6000 I.E./g Augensalbe

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ISOPTO-MAX Augentropfensuspension

1 ml Suspension enthält 1 mg Dexamethason, 3500 I.E. Neomycinsulfat (entsprechend 3,5 mg Neomycin) und 6000 I.E. Polymyxin-B-sulfat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

ISOPTO-MAX Augentropfensuspension enthält 0,2 mg Benzalkoniumchlorid pro 5 ml, entsprechend 0,04 mg/ml.

ISOPTO-MAX Augensalbe

1 g Salbe enthält 1 mg Dexamethason, 3500 I.E. Neomycinsulfat (als Base, entsprechend 3,5 mg Neomycin) und 6000 I.E. Polymyxin-B-sulfat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfensuspension/Augensalbe

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Entzündungen des vorderen Augenabschnittes, die der Behandlung mit einem Corticoid bedürfen und bei denen gleichzeitig eine durch Polymyxin-B- und/oder Neomycinempfindliche Erreger verursachte Infektion des äußeren Auges vorliegt oder die Gefahr einer bakteriellen Infektion besteht, z.B. postoperativ zur Kontrolle immunologischer Prozesse und zur Infektionsprophylaxe, periphere Keratitis, Blepharitis, Verätzungen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Anwendung am Auge.

ISOPTO-MAX Augentropfensuspension

Vor Gebrauch gut schütteln.

Nach dem ersten Öffnen der Verschlusskappe ist der Anbruchschutzring lose und sollte vor der ersten Anwendung entfernt werden.

Verschließen des Tränenkanals oder sanftes Schließen des Augenlids nach der Anwendung wird empfohlen. Dadurch können die systemische Aufnahme von Arzneimitteln, die über die Augen verabreicht werden, verringert und systemische Nebenwirkungen gemindert werden.

Erwachsene und Kinder

Es wird empfohlen, bis zu 6-mal täglich 1 Tropfen in den unteren Bindehautsack einzutropfen. Die Dosierungshäufigkeit richtet sich nach dem Schweregrad der Infektion und kann je nach Besserung des Krankheitsbildes herabgesetzt werden.

ISOPTO-MAX Augensalbe

Der Salbenstrang soll nach dem Einstreichen durch mehrere Lidschläge gleichmäßig verteilt werden.

Erwachsene und Kinder

Es wird empfohlen, in den ersten zwei Wochen 3–4-mal täglich einen ca. 1 cm langen Salbenstrang (entspricht ca. 9,5 µg Dexamethason, 47,5 µg Neomycinsulfat und 57 I.E. Polymyxin-B-sulfat) in den Bindehautsack einzustreichen. Die Dosierungshäufigkeit richtet sich nach dem Schweregrad der Infektion und sollte in der dritten Woche je nach Besserung des Krankheitsbildes herabgesetzt werden.

Um dem Wiederaufflammen der Infektion vorzubeugen, ist es empfehlenswert, die Behandlung auch nach dem Abklingen sämtlicher Krankheitsanzeichen noch mehrere Tage lang fortzusetzen.

Die Dauer der Anwendung ist je nach Ausprägung des Krankheitsbildes individuell entsprechend dem spaltlampenmikroskopischen Befund vom Arzt festzulegen. Eine Behandlung sollte in der Regel 3 Wochen nicht überschreiten. Es sollte jedoch darauf geachtet werden, die Therapie nicht vorzeitig abbrechen.

Wird eine kombinierte Anwendung von Augensalbe und Augentropfen durchgeführt, so werden die Augentropfen tagsüber und die Augensalbe abends vor dem Schlafengehen angewendet.

Um eine Verunreinigung der Tropferspitze und der Salbe zu vermeiden, muss sorgfältig darauf geachtet werden, dass die Augenlider und die umgebenden Augenpartien oder sonstige Oberflächen nicht mit der Tropferspitze der Flasche bzw. der Tubenspitze berührt werden. Die Flasche und Tube nach Gebrauch gut verschließen.

4.3 Gegenanzeigen

ISOPTO-MAX Augensalbe und Augentropfensuspension soll nicht angewendet werden:

- Bei Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- bei Herpes-simplex-Keratitis
- bei Vaccinia-, Varizellen- oder andere viralen Infektionen der Hornhaut und Bindehaut
- bei virus-, pilzbedingten, tuberkulösen oder unbehandelten parasitären Augeninfektionen
- bei mykobakteriellen und bakterienbedingten Augenerkrankungen verursacht durch Erreger, die nicht auf Neomycin und Polymyxin-B ansprechen
- bei Verletzungen der Hornhaut
- bei Hornhautulkus
- bei Glaukom

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nur zur Anwendung am Auge bestimmt.

Bei einigen Patienten kann es zur Überempfindlichkeit gegenüber topisch angewendeten Aminoglykosiden wie Neomycin kommen. Die Schwere der Überempfindlichkeitsreaktion kann von lokalen Effekten

bis zu generalisierten Effekten wie Erythem, Jucken, Urtikaria, Hautausschlag, Anaphylaxie, anaphylaktische Reaktionen oder bullösen Reaktionen reichen.

Treten während der Anwendung von ISOPTO-MAX Augensalbe und Augentropfensuspension Überempfindlichkeitsreaktionen auf, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Darüber hinaus kann die topische Anwendung von Neomycin zur Hautsensibilisierung führen (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

Bei Patienten, die empfindlich auf topisches Neomycin reagieren, muss auch eine Überempfindlichkeit gegenüber anderen topischen und/oder systemischen Aminoglykosiden in Betracht gezogen werden, da es zu Kreuzsensibilisierung mit anderen Aminoglykosiden kommen kann.

Bei Patienten, die systemisches Neomycin erhielten, und bei topischer Anwendung von Neomycin auf offenen Wunden bzw. geschädigter Haut traten schwerwiegende Nebenwirkungen wie neurotoxische, ototoxische und nephrotoxische Reaktionen auf. Nephrotoxische und neurotoxische Wirkungen wurden auch bei systemischer Gabe von Polymyxin B beobachtet. Obwohl diese Reaktionen nicht im Zusammenhang mit topischer Anwendung dieses Produktes am Auge berichtet wurden, ist bei gleichzeitigem Gebrauch von systemischen Aminoglykosiden oder Polymyxin B Vorsicht geboten.

Eine längerfristige Anwendung ophthalmischer Corticosteroide kann zu okulärer Hypertension und/oder Glaukom mit Schädigung des Sehnervs, verminderter Sehschärfe und Gesichtsfeldausfällen sowie zu einer hinteren subkapsulären Kataraktbildung führen. Das Risiko eines Corticosteroid-induzierten Anstiegs des intraokulären Drucks oder der Entstehung eines Glaukoms ist bei prädisponierten Patienten (zum Beispiel bei Diabetikern) erhöht. Deswegen sollte bei Patienten, die sich einer längeren ophthalmischen Corticosteroid-Therapie unterziehen, der Intraokulardruck regelmäßig und häufig kontrolliert werden. Dies ist insbesondere bei Kindern zu berücksichtigen, da bei Kindern ein höheres Risiko einer Corticosteroid-induzierten okulären Hypertension besteht und diese früher als bei Erwachsenen auftreten kann.

Topische ophthalmische Corticosteroide können die Wundheilung der Kornea verlangsamen. Topische nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) sind ebenfalls dafür bekannt, dass sie die Heilung verlangsamen oder verzögern können. Die gleichzeitige Anwendung topischer NSAR und topischer Corticosteroide kann die Wahrscheinlichkeit von Heilungsproblemen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Cushing-Syndrom und/oder eine Nebennierensuppression können in Verbindung mit der systemischen Absorption von ophthalmischem Dexamethason nach einer intensiven oder langfristigen Behandlung von prädisponierten Patienten, einschließlich Kindern und Patienten, die mit CYP3A4-Inhibitoren (einschließlich Ritonavir und Cobicistat) behandelt wurden, auftreten. In diesen Fällen sollte die Behandlung schrittweise beendet werden.

Corticosteroide können die Abwehrkraft gegen nicht empfindliche Bakterien-, Viren-, parasitäre oder Pilzinfektionen schwächen bzw. deren Entstehung begünstigen. Topische Corticosteroide können die klinischen Zeichen einer Infektion maskieren, so dass eine mangelnde Wirksamkeit eines Antibiotikums unter Umständen nicht erkannt wird. Darüber hinaus können Corticosteroide Überempfindlichkeitsreaktionen auf Inhaltsstoffe des Produkts unterdrücken. Bei Patienten mit persistierendem Hornhautulkus, die mit topischen Corticosteroiden behandelt werden oder behandelt wurden, sollte von einer Pilzinfektion ausgegangen werden. Falls es zu einer Pilzinfektion kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Corticosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellt, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Corticosteroide gemeldet wurden.

Wie auch bei anderen Antiinfektiva kann die längere Anwendung von Antibiotika wie z. B. Neomycin und Polymyxin zu einem übermäßigen Wachstum nicht-empfindlicher Erreger einschließlich Pilzen führen. Beim Auftreten einer Superinfektion sollte die Therapie abgesetzt und eine alternative Therapie begonnen werden. Infektionen, die durch Viren, Pilze oder durch Neomycin- bzw. Polymyxin-B-sulfat-resistente Bakterien verursacht sind, können durch Corticosteroidapplikation aktiviert, verstärkt oder verschleiert werden. Sollte die Behandlung mit ISOPTO-MAX Augensalbe/Augentropfensuspension nicht rasch ansprechen, ist sie durch eine geeignete Therapie zu ersetzen.

Bei Erkrankungen, die eine Verdünnung der Hornhaut und Sklera verursachen, kann die Anwendung von topischen Corticosteroiden zur Perforation führen.

ISOPTO-MAX Augensalbe enthält Wollwachs, das örtlich begrenzte Hautreaktionen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen kann.

ISOPTO-MAX Augentropfen enthalten Benzalkoniumchlorid. Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und kann zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Kontaktlinsen sind vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen.

Benzalkoniumchlorid kann Reizungen am Auge hervorrufen, insbesondere bei trockenen Augen oder Erkrankungen der Hornhaut.

Hinweis für Kontaktlinsenträger

Während der Behandlung einer Augenentzündung oder -infektion mit ISOPTO-MAX Augensalbe/Augentropfensuspension sollten keine Kontaktlinsen getragen werden. Sollten in Absprache mit dem Arzt während der

Behandlung mit der Augentropfensuspension dennoch Kontaktlinsen verwendet werden, sind diese vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung topischer NSAR und topischer Corticosteroide kann die Wahrscheinlichkeit von Heilungsproblemen der Hornhaut erhöhen.

Bei Patienten, die mit Ritonavir behandelt werden, können die Plasmakonzentrationen von Dexamethason erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4).

CYP3A4-Inhibitoren (einschließlich Ritonavir und Cobicistat) können die Dexamethason-Clearance verringern, was zu verstärkter Wirkung und Nebennierensuppression/Cushing-Syndrom führen kann. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko von systemischen Corticosteroid-Nebenwirkungen. In diesem Fall sollten die Patienten auf systemische Corticosteroid-Wirkungen überwacht werden.

Wird mehr als ein topisches ophthalmisches Arzneimittel angewendet, muss zwischen den einzelnen Verabreichungen eine Wartezeit von 5 Minuten eingehalten werden. Augensalben sollten dabei zuletzt angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von ISOPTO-MAX Augentropfen und Augensalbe sowie für die einzelnen Wirkstoffe Polymyxin-B-sulfat, Neomycin und Dexamethason bei Schwangeren vor.

Aminoglycosidantibiotika wie Neomycin passieren die Plazentaschranke. Die systemische Anwendung von Aminoglycosidantibiotika führte in präklinischen und klinischen Untersuchungen zu Ototoxizität und Nephrotoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der geringen Menge, die nach topischer Anwendung des Produkts aufgenommen wird, ist eine durch Neomycin intrauterin hervorgerufene Ototoxizität oder Nephrotoxizität nicht zu erwarten.

Eine längere oder wiederholte systemische Anwendung von Glucocorticoiden während der Schwangerschaft wurde mit einem erhöhten Risiko für intrauterine Wachstumsverzögerung und niedrigem Geburtsgewicht des Fötus sowie einem erhöhten Risiko für Bluthochdruck, vaskuläre Erkrankungen und Insulinresistenz im Erwachsenenalter in Verbindung gebracht. Die Gabe hoher systemischer Dosen von Glucocorticoiden zum Ende der Schwangerschaft erhöht zudem das Risiko der Atrophie der fötalen Nebennierenrinde.

Tierexperimentelle Studien haben nach systemischer und okulärer Verabreichung von Dexamethason eine Reproduktionstoxizität einschließlich oraler Spaltenbil-

dung gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Fallberichte nach parenteraler Anwendung von Polymyxin-B bei Schwangeren zeigten kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen. Es sind allerdings keine tierexperimentellen Daten zum Plazentaübergang und zur Reproduktionstoxizität von Polymyxin-B verfügbar.

Da insbesondere eine relevante systemische Exposition von Glucocorticoiden auch nach Anwendung am Auge nicht ausgeschlossen werden kann, wird die Anwendung von ISOPTO-MAX Augensalbe/Augentropfensuspension nicht empfohlen.

Stillzeit

Systemisch verabreichte Glucocorticoide und Aminoglycoside gehen in die Muttermilch über. Glucocorticoide können das Wachstum und die endogene Glucocorticoid-Produktion unterdrücken oder andere unerwünschte Effekte hervorrufen. Es ist nicht bekannt, ob ISOPTO-MAX Augensalbe/Augentropfensuspension in signifikanten Mengen in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu entscheiden, ob abgestillt wird oder die Behandlung mit ISOPTO-MAX Augensalbe und Augentropfensuspension abgebrochen wird bzw. darauf verzichtet wird. Dabei sollte der Nutzen des Stillens für den Säugling und der Nutzen der Behandlung der Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Systemisch verabreichte Glucocorticoide können die hormonelle Sekretion von Hypothalamus und Hypophyse, die Gametogenese in Testes bzw. Ovar und somit die Fertilität beeinflussen. Ob Dexamethason die Fertilität auch nach ophthalmologischer Anwendung beeinflusst, ist jedoch unbekannt.

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

ISOPTO-MAX Augensalbe und Augentropfensuspension hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Anwendung von ISOPTO-MAX Augensalbe und Augentropfen kann es kurzfristig zu verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen kommen. Patienten sollten nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, bevor diese Beeinträchtigung abgeklungen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Prüfungen mit Dexamethason-Neomycin-Polymyxin-B-haltigen Augentropfen und -salben traten mit 0,7 % bis 0,9 % Augenbeschwerden, Keratitis und Augenreizungen als häufigste unerwünschte Reaktionen auf.

Den folgenden Nebenwirkungen wurden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (> 10 %), häufig (> 1 % – < 10 %), gelegentlich (> 0,1 % – < 1 %), selten (> 0,01 % – < 0,1 %) und sehr selten (< 0,01 % oder unbekannt) (sind nach den vorliegenden Daten nicht zu ermitteln). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwir-

kungen nach absteigendem Schweregrad aufgeführt. Die Nebenwirkungen wurden während klinischer Studien mit ISOPTO-MAX Augensalbe und Augentropfensuspension beobachtet.

| Systemorgan- klasse | MedDRA-Terminologie (v.13.1) |
|------------------------|--|
| Augenerkrankungen | <i>Gelegentlich:</i> Keratitis, erhöhter intraokulärer Druck, Augenjucken, Augenbeschwerden, Augenirritation |

Die folgenden weiteren Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung gemeldet. Ihre Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar. Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgeführt.

| Systemorgan- klasse | MedDRA-Terminologie (v.13.1) |
|--|---|
| Erkrankungen des Immunsystems | Überempfindlichkeit |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen |
| Augenerkrankungen | Ulzerative Keratitis, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4), Photophobie, Mydriasis, Augenlidptosis, Augenschmerzen, Schwellung des Auges, Fremdkörpergefühl, okuläre Hyperämie, verstärkte Tränensekretion |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Stevens-Johnson-Syndrom |
| Endokrine Erkrankungen | Cushing-Syndrom, Nebennierensuppression (siehe Abschnitt 4.4) |

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei einigen Patienten kann es zur Überempfindlichkeit gegenüber topisch verabreichten Aminoglykosiden kommen. Darüber hinaus kann die topische Anwendung von Neomycin zur Hautsensibilisierung führen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei längerer topischer Anwendung von Corticosteroiden am Auge kann es zum Anstieg des Intraokulardrucks mit resultierender Schädigung des Sehnervs, reduzierter Sehschärfe und Gesichtsfeldausfällen sowie posteriorer subkapsulärer Kataraktbildung kommen (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Anwendung von Kombinationspräparaten, die Corticosteroide oder Antiinfektiva enthalten, wurde die Entstehung von Sekundärinfektionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund der Corticosteroid-Komponente besteht bei Erkrankungen, die eine Ausdünnung der Hornhaut oder Sklera verursachen, ein höheres Perforationsrisiko (siehe Abschnitt 4.4).

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 anzuzeigen.

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

4.9 Überdosierung

Die Symptome einer Überdosierung von ISOPTO-MAX Augensalbe/Augentropfensuspension können denen einer Nebenwirkung, wie sie bei einigen Patienten auftreten, ähnlich sein (Keratitis, Erythem, verstärkte Tränensekretion, Lidödem und Juckreiz).

Bei okulärer Überdosierung kann ISOPTO-MAX Augensalbe/Augentropfensuspension mit lauwarmem Wasser aus dem Auge/den Augen gespült werden.

Aufgrund der besonderen Eigenschaften des Produktes zur topischen Anwendung sind sowohl bei akuter okulärer Überdosierung wie auch bei versehentlichem Verschlucken des Inhalts einer Flasche oder Tube keine zusätzlichen toxischen Effekte zu erwarten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, Antiinfektiva
ATC-Code: S01CA01

Wirkmechanismus

ISOPTO-MAX Augensalbe und Augentropfensuspension besitzen einen dualen Effekt: Unterdrückung der Entzündungssymptome durch die Corticosteroid-Komponente Dexamethason und antiinfektiöse Wirksamkeit aufgrund seiner beiden antibiotischen Komponenten Polymyxin-B und Neomycin.

Dexamethason ist ein synthetisches Glucocorticoid mit hochwirksamer anti-inflammatorischer und vasokonstriktorischer Aktivität. Der Wirkmechanismus synthetischer Steroide ist dem von Cortison ähnlich. Sie binden an spezifische intrazelluläre Rezeptorproteine. Das genaue Wirkprinzip, das zur Unterdrückung entzündlicher und allergischer Reaktionen führt, ist noch nicht völlig geklärt. Beteiligt sind anscheinend die Synthesehemmung bei spezifischen Proteinen, die eine wesentliche Rolle bei chemotaktischen und immunologischen Reaktionen spielen, sowie andere Veränderungen in der Funktion von Leukozyten und Makrophagen.

Bei dem Antibiotikum Polymyxin-B handelt es sich um ein zyklisches Lipopeptid, das die Zellwand Gram-negativer Bakterien penetriert und so die Membran des Zytoplasmas destabilisiert. Die Substanz ist im Allgemeinen weniger aktiv gegen Gram-positive Bakterien. Neomycin ist ein Aminoglykosid-An-

tibiotikum, das seine Wirkung auf die Bakterienzellen in erster Linie durch Hemmung von Polypeptidsynthese und -aufbau auf den Ribosomen entfaltet.

Resistenzmechanismus

Die bakterielle Resistenz gegen Polymyxin-B ist chromosomalen Ursprungs und eher selten. Dabei scheint eine Modifikation der membranständigen Phospholipide des Zytoplasmas eine Rolle zu spielen.

Wie bei anderen Aminoglykosiden kann es bei Neomycin durch unterschiedliche Mechanismen zur Resistenz kommen; dazu gehören: (1) Veränderungen der ribosomalen Ziel-Untereinheit in der Bakterienzelle; (2) Störung des Neomycin-Transports in die Zelle und (3) Deaktivierung durch die verschiedensten adenylierenden, phosphorylierenden oder acetylierenden Enzyme. Die genetische Information zur Produktion deaktivierender Enzyme kann sich auf den Bakterienchromosomen oder auf Plasmiden befinden.

Grenzwerte

Jedes Gramm/jeder Milliliter ISOPTO-MAX Augensalbe und Augentropfensuspension enthalten 6000 I.E. Polymyxin-B-sulfat und 3500 I.E. Neomycinsulfat. Die Grenzwerte und das unten aufgeführte *In-vitro*-Spektrum basieren auf der dualen Aktivität von Polymyxin-B bzw. Neomycin. Die hier angegebenen Grenzwerte beziehen sich auf die erworbene Resistenz bestimmter Spezies, die bei okulären Infektionen nachgewiesen wurden und auf das Verhältnis, in dem Polymyxin-B und Neomycin in ISOPTO-MAX enthalten sind (in Internationalen Einheiten):

Resistenz-Grenzwerte: > 5 : 2,5 bis > 40 : 20 je nach Bakterienspezies.

Empfindlichkeit

Auf der Grundlage der *in vitro* ermittelten minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) bieten die nachstehenden Angaben eine Orientierungshilfe zur Wahrscheinlichkeit einer Empfindlichkeit der Mikroorganismen gegenüber Polymyxin-B-sulfat oder Neomycin als Komponenten in ISOPTO-MAX Augensalbe und Augentropfensuspension. Die Auflistung auf Seite 4 umfasst Bakterien-Spezies, die bei Infektionen des äußeren Auges isoliert wurden.

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation wünschenswert. Sollte auf Grund der lokalen Prävalenz der Resistenz die Anwendung der Wirkstoffkombination Polymyxin-B und Neomycin zumindest bei einigen Infektionen bedenklich erscheinen, sollte bei Bedarf fachmännischer Rat eingeholt werden.

Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber der Wirkstoffkombination Polymyxin-B und Neomycin anzustreben.

IM ALLGEMEINEN EMPFINDLICHE SPEZIES**Aerobe Gram-positive Mikroorganismen**

Bacillus cereus
Bacillus megaterium
Bacillus pumilus
Bacillus simplex
Corynebacterium accolens
Corynebacterium bovis
Corynebacterium macginleyi
Corynebacterium propinquum
Corynebacterium pseudodiphtheriticum
Staphylococcus aureus (Methicillin-empfindlich – MSSA)
Staphylococcus capitis
Staphylococcus epidermidis (Methicillin-empfindlich – MSSE)
Staphylococcus pasteurii
Staphylococcus warneri
Streptococcus mutans

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Haemophilus influenzae
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Moraxella lacunata
Pseudomonas aeruginosa

SPEZIES, BEI DENEN EINE ERWORBENE RESISTENZ ZUM PROBLEM WERDEN KANN

Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent – MRSA)
Staphylococcus epidermidis (Methicillin-resistent – MRSE)
Staphylococcus hominis
Staphylococcus lugdunensis

INHÄRENT RESISTENTE ORGANISMEN**Aerobe Gram-positive Mikroorganismen**

Enterococci faecalis
Streptococcus mitis
Streptococcus pneumoniae

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Serratia spp.
Anaerobe Bakterien
Propionibacterium acnes

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenDexamethason

Dexamethason wird auch nach oraler Gabe rasch resorbiert und hat eine biologische Halbwertszeit von etwa 190 Minuten. Corticoide werden in der Leber und den Nieren metabolisiert und mit dem Urin ausgeschieden. Eine Ausscheidung über die Galle oder Faeces findet praktisch nicht statt.

Dexamethason weist aufgrund seines günstigen Verhältnisses von lipophilen zu hydrophilen Gruppen im Molekül eine bessere Penetration ins Augeninnere auf als die entsprechenden hydrophilen Halbestoffe. Es ist daher auch bei entzündlichen Prozessen im vorderen Augensegment wirksam. Hohe Augenkammerwasserspiegel wurden nach lokaler Gabe am Kaninchenaugen nachgewiesen.

Polymyxin-B-sulfat

Polymyxin ist ein Stoffwechselprodukt aus *Bacillus polymyxa* und gehört in die Gruppe

der Peptidantibiotika. Polymyxin-B stellt ein basisches, zyklisches Oktapeptid mit einer Peptidseitenkette dar.

Polymyxin-B-sulfat wird vom Gastrointestinaltrakt oder der intakten Haut nicht resorbiert. Die Ausscheidung erfolgt fast ausschließlich über die Nieren.

Obwohl das intakte Cornea-Epithel eine Penetration in das Hornhautstroma verhindert, so können doch therapeutisch relevante Konzentrationen in das Stroma nach Epithelläsionen eindringen.

Nach topischer Instillation, subkonjunktivaler Injektion oder nach einem Augenbad wurde eine gute Penetration von Polymyxin-B-sulfat ins Stroma beobachtet. Keine signifikante Penetration in den Glaskörper wurde jedoch nach parenteraler Gabe gemessen.

Neomycinsulfat

Neomycin wird aus *Streptomyces fradiae* isoliert und gehört in die Klasse der Amino-glycosidantibiotika.

Neomycin wird nur wenig vom Gastrointestinaltrakt resorbiert, nach lokaler Gabe reicht die resorbierte Menge nicht aus, um systemische Reaktionen auszulösen. Neomycin wird fast unverändert mit den Faeces ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei lokaler Anwendung von ISOPTO-MAX Augensalbe und Augentropfensuspension am Auge ist die systemische Exposition der Wirkstoffe Polymyxin-B-sulfat, Neomycin und Dexamethason niedrig, so dass die systemische Toxizität der Wirkstoffe nur geringe klinische Relevanz hat.

Polymyxin-B-sulfat

Polymyxin-B-sulfat ist nicht genotoxisch, und es gibt keinerlei Hinweise auf kanzerogene Effekte von Polymyxin-B-sulfat.

Für Polymyxin-B-sulfat liegen keine tierexperimentellen Daten zur Reproduktionstoxizität vor.

Neomycinsulfat

Im Tierexperiment (Maus) ist nach der Behandlung (i.m.-Gabe) der Muttertiere vom Tag 9 bis Tag 19 der Gestation mit Neomycin in einer Dosierung von 100 mg/kg Körpergewicht eine durch Neomycin induzierte Ototoxizität bei den Feten beschrieben worden.

Standarduntersuchungen zur Mutagenität ergaben für Neomycin keinen Hinweis auf mutagene Eigenschaften. Eine 2-Jahres-Studie zur Kanzerogenität mit oral verabreichtem Neomycinsulfat an Ratten zeigte keine erhöhte Tumorzinzidenz.

Dexamethason

In Studien zur Reproduktionstoxizität induzierte Dexamethason nach systemischer oder ophthalmologischer Anwendung in verschiedenen Spezies teratogene Effekte (Gaumenspalten, Skelettmissbildungen). Bei Ratten wurden eine Verlängerung der Gestation sowie eine erschwerte Geburt beobachtet. Darüber hinaus waren die Überlebensrate, das Geburtsgewicht sowie die Gewichtszunahme der Nachkommen reduziert. Die Fertilität wurde nicht beeinträchtigt. Vorliegende Untersuchungsbefunde für Glucocorticoide ergeben keine Hinweise

auf klinisch relevante, genotoxische Eigenschaften. Langzeituntersuchungen auf ein tumor erzeugendes Potenzial liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile***ISOPTO-MAX Augentropfensuspension*

Benzalkoniumchlorid
 Natriumchlorid
 Polysorbat 20
 Hypromellose
 Salzsäure und/oder Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
 Gereinigtes Wasser

ISOPTO-MAX Augensalbe

Flüssiges Wollwachs
 Weißes Vaseline
 Konservierungsmittelfrei

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeitsdauer von ISOPTO-MAX Augentropfensuspension beträgt 2 Jahre, die von ISOPTO-MAX Augensalbe 3 Jahre. Nach erstmaligem Öffnen nicht länger als 4 Wochen verwendbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

ISOPTO-MAX Augentropfensuspension ist vor Licht geschützt (in der Faltschachtel) aufzubewahren. Nicht über 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern.

Augensalbe nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tropfflasche mit Schraubverschluss. Flasche und Tropfer aus Polyethylen niedriger Dichte, Verschluss aus Polypropylen. Tropfflasche mit 5 ml Augentropfensuspension.

Aluminiumtube beschichtet mit Epoxid-Phenolharz-Kombination; Applikationshilfe und Schraubverschluss aus Polypropylen. Tube mit 3,5 g Augensalbe.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Pharma GmbH
 Sophie-Germain-Straße 10
 90443 Nürnberg
 Telefon: (09 11) 273-0

Mitvertreiber

Cranach Pharma GmbH
 Ein Unternehmen der Medios-Gruppe
 Luruper Chaussee 125, Haus 6
 22761 Hamburg
 Telefon: (040) 3803837-10

Medizinischer InfoService

Telefon: (09 11) 273-12 100
 Telefax: (09 11) 273-12 160

E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

13475.00.00 Augensalbe
13475.00.01 Augentropfen

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. November 1997
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. November 2009

10. STAND DER INFORMATION

November 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

