

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gentax 3 mg/ml Augentropfen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml (=30 Tropfen) Lösung enthält: 3,0 mg Gentamicin,

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 0,05 mg/ml Benzalkoniumchlorid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bakterielle Infektionen des vorderen Augenabschnittes, bei denen eine durch Gentamicin-empfindliche Erreger verursachte Infektion vorliegt, wie Konjunktivitis, Blepharitis, Hordeolum, Blepharokonjunktivitis, Dakryozystitis, Ulcus serpens, sekundär infiziertes Ulcus corneae.

Infektionsprophylaxe bei Verletzungen des vorderen Augenabschnittes, z.B. durch Fremdkörper, bei denen eine Infektion mit Gentamicin-empfindlichen Erregern möglich erscheint.

Prä- und postoperativ bei intraokularen Eingriffen, insbesondere bei Linsenextraktionen.

Gentax Augentropfen werden angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

In der Regel wird 4 – 6mal täglich jeweils 1 Tropfen in den Konjunktivalsack eingetropt. In schweren Fällen kann man die Gabe stündlich oder halbstündlich wiederholen.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Kindern wurden nicht geprüft.

Anwendung bei älteren Patienten

Für topisch angewendete Gentax Augentropfen gibt es keine anderen Dosierungsempfehlungen als für Erwachsene <65 Jahre.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion

Die Wirkung von Gentax Augentropfen wurde nicht in Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion untersucht.

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Gentax Augentropfen wird in den Bindehautsack eingetropt.

Die Patienten sind anzuweisen:

- die Hände vor Einbringen der Augentropfen gründlich zu waschen
- einen Kontakt zwischen der Spitze des Applikators und dem Auge oder dem Augenlid zu vermeiden,

da es sonst zu Verunreinigungen kommen kann.

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass die Spitze der Flasche weder das Auge noch die umgebende Gesichtspartie berühren soll, da sonst die Augentropfen kontaminiert werden können. Vor Gebrauch gut schütteln.

Die systemische Resorption wird reduziert, wenn eine nasolakrimale Okklusion durchgeführt wird oder die Augenlider für zwei Minuten geschlossen werden. Dies kann zu einer Reduktion von systemischen Nebenwirkungen und zu einer Verstärkung der lokalen Wirkung beitragen. Flasche nach Gebrauch fest schließen.

Wenn mehr als ein topisches Augenarzneimittel angewendet wird, muss zwischen der Anwendung der Arzneimittel ein Abstand von mindestens 15 Minuten liegen.

Dauer der Anwendung

Gentax Augentropfen sind so lange anzuwenden, solange ein bakterieller Befund besteht. Die Behandlungsdauer von maximal 2-3 Wochen sollte nicht überschritten werden. In Abständen, abhängig von der Schwere des Krankheitsbildes, soll die Wirksamkeit kontrolliert und über die Fortsetzung oder Änderung der Therapie entschieden werden.

4.3 Gegenanzeigen

Gentax Augentropfen dürfen nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Gentamicin, andere Aminoglykoside oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteil.

Gentax Augentropfen sind nicht zur Anwendung am Ohr bestimmt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sollte der behandelnde Arzt aufgrund der Schwere der Erkrankung eine höhere Dosierung als angegeben (siehe Abschnitt 4.9) für notwendig halten, so ist zu berücksichtigen, dass es in Einzelfällen zu Überdosierungserscheinungen kommen kann.

Bei Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen, sowie bei Überwuchern von Gentamicin-unempfindlichen Keimen (z.B. Pilze) bei länger dauernder Anwendung ist die Therapie abubrechen. In der Regel sollten bei der vorliegenden Erkrankung keine Kontaktlinsen getragen werden. Falls in besonderen Fällen doch Kontaktlinsen getragen werden müssen, sollten Gentax Augentropfen möglichst nicht unmittelbar vor bzw. während des Tragens von weichen Kontaktlinsen angewendet werden.

Dieses Arzneimittel enthält Benzalkoniumchlorid.

Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und kann zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Sie müssen die Kontaktlinsen vor der Anwendung dieses Arzneimittels entfernen und dürfen sie erst nach 15 Minuten wieder einsetzen.

Benzalkoniumchlorid kann auch Reizungen am Auge hervorrufen, insbesondere, wenn Sie trockene Augen oder Erkrankungen der Hornhaut (durchsichtige Schicht an der Vorderseite des Auges) haben. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn nach der Anwendung dieses Arzneimittels ein ungewöhnliches Gefühl, Brennen oder Schmerz im Auge auftritt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Klinisch relevante Wechselwirkungen sind bei topischer Anwendung von Gentamicin bisher nicht bekannt.

Es besteht die Möglichkeit einer additiven Nephrotoxizität bei gleichzeitiger Gabe bestimmter Cephalosporine, anderer Aminoglycoside, Vancomycin, Cisplatin und Fludarabine. Verstärkung der Ototoxizität durch Ethacrynsäure und Furosemid. Verstärkung der neuromuskulären Blockade bei gleichzeitiger Gabe mit neuromuskulär wirksamen Pharmaka (z. B. Decamethonium, Äther, Succinylcholin, Tubocurarin u.a.).

Hinweis: Wenn andere topische Augenarzneimittel zur gleichen Zeit angewendet werden sollen, sollte zwischen der Applikation ein zeitlicher Abstand von etwa 15 Minuten eingehalten werden

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Anwendung von Gentax Augentropfen bei Schwangeren liegen bisher keine Erfahrungen vor. Gentax Augentropfen sollte daher im ersten Trimenon nicht und im weiteren Verlauf der Schwangerschaft nur bei vitaler Indikation oder bei Gefahr des Verlustes des Augenlichts angewendet werden (siehe auch Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Geringe Mengen von Gentamicin gehen in die Muttermilch über. Aufgrund der geringen Aufnahme des Wirkstoffs in den Blutkreislauf ist nicht mit unerwünschten Wirkungen beim gestillten Säugling zu rechnen.

Fertilität

Keine bekannt.

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

Es wurden keine Studien durchgeführt, die die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen untersuchen.

Dieses Arzneimittel kann kurzfristig zu verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen führen, die einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben können. In dieser Zeit sollten daher keine Maschinen bedient, nicht ohne sicheren Halt gearbeitet und nicht am Straßenverkehr teilgenommen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr Häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $<1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $<1/1.000$)

Sehr selten ($<1/10.000$)

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

Augenerkrankungen

Selten:

Pupillenerweiterung (Mydriasis) des behandelten Auges.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gentamicinhaltige Augenpräparate können zu Wundheilungsstörungen nach Corneaverletzungen führen.

Selten werden Schleimhautrötung, -schwellung und Schmerzen/Juckreiz nach Verabreichung des Präparates beobachtet.

Sehr selten:

Sehr selten wurden Fälle von Hornhautkalzifizierungen in Verbindung mit der Verwendung von phosphathaltigen Augentropfen bei einigen Patienten mit deutlich geschädigten Hornhäuten berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten:

Überempfindlichkeitsreaktionen, z.B. vorübergehend ein leichtes Brennen, sowie Kontaktsensibilisierungen (Bereitschaft zur Kontaktallergie).

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 **nationales Meldesystem** anzuzeigen.

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Sollte der behandelnde Arzt aufgrund der Schwere der Erkrankung eine höhere Dosierung als angegeben (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4) für notwendig halten, so ist zu berücksichtigen, dass es in Einzelfällen zu Überdosierungserscheinungen kommen kann.

Hierbei können Defekte (Ulzerationen) der Augenbindehaut auftreten. In solchen Fällen sollten Gentax Augentropfen in der Dosis reduziert oder ganz abgesetzt werden. Gegebenenfalls muss mit einem anderen Antibiotikum weiterbehandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Ophthalmika, Antiinfektiva, Antibiotika

ATC-Code:

S01AA11

Gentamicin ist ein Aminoglykosidantibiotikum. Es hemmt durch Bindung an die S-30-Ribosomenuntereinheit die Proteinsynthese von Bakterien. Dadurch wird das Keimwachstum gehemmt (Bakteriostase), bei hohen Dosen sterben die Bakterien ab (Bakterizidie). Gentamicin sollte trotz seines breiten antibakteriellen Spektrums nur bei mangelhafter Wirksamkeit der β -Lactam-Antibiotika eingesetzt werden (wegen Nephro- und Neurotoxizität). Es wird meist ausschließlich zur Behandlung von schweren Infektionen durch gramnegative Keime (Klebsiellen, Enterobacter, Pseudomonas, Proteus, Staphylococcus albus, Staphylococcus aureus, zB. möglichst gleichzeitig mit Cefoxitin, Mezlocillin oder Azlozillin um die Resistenzentwicklung zu verlangsamen), Enterokokken und penicillinasebildenden Staphylokokken eingesetzt. Es ist bei Infektionen durch Anaerobier unwirksam. Zwischen den einzelnen Aminoglykosiden besteht häufig, allerdings nicht immer, eine Kreuzresistenz. Im Allgemeinen sollten die neueren Aminoglykoside nur gegen Erreger eingesetzt werden, die gegen die älteren Vertreter dieser Gruppe resistent sind.

Wirkmechanismus:

Der Wirkungsmechanismus von Gentamicin beruht auf einer Störung der Proteinbiosynthese am bakteriellen Ribosom durch Interaktion mit der rRNS und nachfolgender Hemmung der Translation. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamische Wirkungen:

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus maximaler Serumkonzentration (C_{max}) und minimaler Hemmkonzentration (MHK) des Erregers ab.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit:

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Gentamicin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Enzymatische Inaktivierung: Die enzymatischen Modifikationen der Aminoglykosidmoleküle ist der häufigste Resistenzmechanismus. Hierfür sind Acetyltransferasen, Phosphotransferasen oder Nukleotidyltransferasen verantwortlich, die zumeist plasmidkodiert sind.
- Verminderte Penetration und aktiver Efflux: Diese Resistenzmechanismen finden sich vor allem bei Pseudomonas aeruginosa.
- Veränderung der Zielstruktur: Modifikationen innerhalb der Ribosomen kommen als Ursache einer Resistenz vor.

Es besteht eine weitgehende Kreuzresistenz von Gentamicin mit anderen Aminoglykosidantibiotika.

Grenzwerte:

Die Testung von Gentamicin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
Enterobacteriaceae	$\leq 2 \text{ mg/l}$	$> 4 \text{ mg/l}$
Pseudomonas spp.	$\leq 4 \text{ mg/l}$	$> 4 \text{ mg/l}$
Acinetobacter spp.	$\leq 4 \text{ mg/l}$	$> 4 \text{ mg/l}$
Staphylococcus spp.	$\leq 1 \text{ mg/l}$	$> 1 \text{ mg/l}$
Nicht speziesspezifische Grenzwerte*	$\leq 2 \text{ mg/l}$	$> 4 \text{ mg/l}$

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

Prävalenz der erworbenen Resistenz:

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 erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Gentamicin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Gentamicin anzustreben.

Da für Österreich keine entsprechenden Daten vorliegen, ist im Folgenden die Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2016) aufgelistet. Daten zu ausschließlich topischen Anwendungen liegen nicht vor:

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> °
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> #
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>

<i>Proteus vulgaris</i> °
<i>Salmonella enterica</i> (Enteritis-Salmonellen)
<i>Serratia liquefaciens</i> °
<i>Serratia marcescens</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Von Natur aus resistente Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Enterococcus</i> spp. §
<i>Streptococcus</i> spp. §
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Andere Mikroorganismen</i>

<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.

§ Klinische Wirksamkeit für die Therapie der Enterokokken- und Streptokokken-Endokarditis in Kombination mit Penicillin belegt, wenn keine hochgradige Resistenz (Enterokokken) vorliegt.

Auf Intensivstationen liegt die Resistenzrate bei $\geq 10\%$.

Den Resistenzangaben liegen die o. g. EUCAST-Grenzwerte zugrunde, die sich auf systemische Anwendung beziehen. Nach lokaler Applikation am Auge werden meist sehr hohe Konzentrationen erzielt, somit ist es durchaus möglich, dass sich ein topisch appliziertes Antibiotikum klinisch als wirksam erweist, obwohl der Erreger im In-vitro Test als resistent klassifiziert wurde.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Eine systemische Resorption von Gentamicin nach lokaler Gabe in das Auge konnte nur in einer vernachlässigbaren Konzentration bei schwer geschädigter Bindehaut nachgewiesen werden.

Gentamicin ist eine Base, der pKa beträgt 8,2. Es wird nach p.o. Gabe kaum resorbiert (0,2-1 %, bei Enteritis bis zu 10%). Nach i.m. Gabe werden 90% der Dosis resorbiert, mit maximalen Plasmaspiegeln nach 30-90 min.

Verteilung

Nach lokaler Gabe von Gentamicin werden, abhängig von der Dosierungshäufigkeit, bakterizide Gewebekonzentrationen in der Bindehaut und Hornhaut erreicht. Bei Menschen mit intakter Bindehaut ist nicht mit messbaren Serumkonzentrationen zu rechnen.

Biotransformation

Die Plasma-proteinbindung beträgt 0-20%. Das VD liegt bei 0,28 l/kg, bei Säuglingen um 0,45 l/kg. Nach ausreichender Dosierung dauern wirksame Spiegel etwa 8 h an. Die toxischen Konzentrationen betragen 12 ug/ml. Die Gallenkonzentrationen erreichen 75% der Plasmakonzentrationen (nach 1 mg/kg KG 2 (ig/ml). Die Liquorkonzentrationen betragen 5% der Plasmakonzentrationen, bei Meningitis 20%. Etwa 70-90% der Dosis werden unverändert über die Niere ausgeschieden. Der Metabolismus von Gentamicin bei bestimmten Bevölkerungsgruppen ist nicht bekannt. Bislang wurden keine Metaboliten nachgewiesen.

Elimination

Die Plasma-HWZ beträgt 1-3 h, bei Neugeborenen 5-6 h, bei Säuglingen von 4 Wochen 3 h. Sie verlängert sich bei Anurie auf 24-48 h und mehr. Die Plasma-HWZ ist umgekehrt proportional zur Kreatinin-Clearance.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten:

Chronische Toxizität

Antibiotikum:

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität (i.m. Applikation) an verschiedenen Tierspezies wurden nephrotoxische und ototoxische Effekte bei hohen Dosierungen beobachtet.

Anwendung am Auge:

Bei topischer Anwendung am Auge ist aufgrund der zu vernachlässigenden geringen Resorption kaum mit systemischen toxischen Wirkungen zu rechnen.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Zu Gentamicin liegt keine ausführliche Mutagenitätsprüfung vor. Bisherige Untersuchungen verliefen negativ. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Gentamicin ist plazentagängig und geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Obwohl bisher keine Berichte über Schädigungen durch Gentamicin vorliegen, besteht die potentielle Gefahr einer Innenohr- und Nierenschädigung des Feten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid, Natriumchlorid, , Povidon, Natriumdihydrogenphosphat.-dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat.dodecahydrat und Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Nach Erstgebrauch nur 1 Monat verwendbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 5 ml Augentropfen.

Die 5 ml Gentax Augentropfen sind in 10 ml Kunststoffflaschen mit Tropfeinsätzen und Verschluss aus Polyethylen abgefüllt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen

7. INHABER DER ZULASSUNG

AGEPHA Pharma s.r.o.

Diaľničná cesta 5

903 01 Senec

Slowakei

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z. Nr.:118880

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung : 07. März 1990

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08.07.2022

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.