

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.

Hilfsstoffe: 1 ml Suspension enthält 0,04 mg Benzalkoniumchlorid

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

Konservierungsmittelfrei

Die 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 Kortikoid bedürfen und bei denen gleichzeitig eine durch Polymyxin-B- und/oder Neomycin-empfindliche 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 AnwendungDosierung

Anwendung am Auge.

Isopto-Max Augentropfensuspension
Vor Gebrauch gut schütteln.

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 Lösung bzw. der Tube 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 soll nicht angewendet werden:

- Bei Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- bei epithelialer Herpes-simplex-Keratitis
- bei Vaccinia-, Varizellen- oder andere viralen Infektionen der Hornhaut und Bindehaut (mit Ausnahme von Herpes-zoster-Keratitis)
- bei virus- und pilzbedingten oder tuberkulösen Augenerkrankungen
- 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. Treten während der Anwendung von Isopto-Max 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 Kreuzsensibilität 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 Kortikosteroide 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 kortikosteroid-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 Kortikosteroid-Therapie unterziehen, der Intraokulardruck regelmäßig und häufig kontrolliert werden. Dies ist insbesondere bei Kindern zu berücksichtigen, da bei Kindern ein höheres Risiko einer kortikosteroid-induzierten okulären Hypertension besteht und diese früher als bei Erwachsenen auftreten kann.

Topische ophthalmische Kortikosteroide 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 Steroide kann die Wahrscheinlichkeit von Heilungsproblemen erhöhen. (Siehe Abschnitt 4.5)

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

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 Kortikosteroidapplikation aktiviert, verstärkt oder verschleiert werden. Sollte die Behandlung mit

Isopto-Max 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 Kortikosteroiden zur Perforation führen.

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

Isopto-Max® Augentropfen enthalten Benzalkoniumchlorid. Benzalkoniumchlorid kann Irritationen am Auge hervorrufen und bekanntermaßen zur Verfärbung weicher Kontaktlinsen führen.

Hinweis für Kontaktlinsenträger

Während der Behandlung einer Augenentzündung oder -infektion mit Isopto-Max® 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.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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 Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität:

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Isopto-Max auf die männliche oder weibliche Fertilität vor.

Schwangerschaft:

Für Isopto-Max® sowie für die einzelnen Wirkstoffe Polymyxin-B-sulfat, Neomycin und Dexamethason liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung bei Schwangeren vor.

Bei 30 Mutter Kind-Paaren sind keine kongenitalen Missbildungen nach Anwendung von Neomycin im 1. Trimenon aufgetreten. Über einen Fall von Taubheit beim Neugeborenen nach systemischer Anwendung von Neomycin in der Schwangerschaft wird berichtet. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Studien verfügbar. Tierexperimentelle Studien haben nach systemischer Gabe von Neomycin eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3). Für Polymyxin-B-sulfat liegen keine experimentellen Daten zur Reproduktionstoxizität vor. Daten weisen darauf hin, dass Neomycin die Plazentaschranke passiert. Es ist nicht bekannt, ob Polymyxin-B-sulfat plazenta-

gänglich ist. Eine Exposition gegenüber hohen systemischen Dosen von Glukokortikoiden einschließlich Dexamethason führte in tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität (siehe 5.3). Beim Menschen wird aufgrund epidemiologischer Studien in Verbindung mit tierexperimentellen Daten über einen möglichen Zusammenhang zwischen intrauteriner Wachstumsretardierung und der Entstehung von metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen im Erwachsenenalter diskutiert.

Obwohl bei der topischen Applikation von Isopto-Max® am Auge nur mit einer geringen systemischen Exposition zu rechnen ist, sollte Isopto-Max® in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus überwiegt. In diesem Fall ist die Anwendung auf 14 Tage zu begrenzen.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob ophthalmologisch appliziertes Dexamethason, Neomycin und Polymyxin B in die Muttermilch übertreten. Untersuchungen haben gezeigt, dass Neomycin und systemisch applizierte Glukokortikoide in die Muttermilch übertreten. Für Polymyxin-B-sulfat liegen hierzu keine Daten vor. Obwohl nach Anwendung am Auge nur mit einer geringen systemischen Exposition der stillenden Mutter zu rechnen ist, sollte Isopto-Max® in der Stillzeit nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko für den Säugling überwiegt. In diesem Fall ist die Anwendung auf 14 Tage zu begrenzen.

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

Isopto-Max 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 Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgeführt. Die Nebenwirkungen wurden während klinischer Studien und nach der Markteinführung von Isopto-Max beobachtet.

Siehe Tabelle

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 Kortikosteroiden am Auge kann es zum Anstieg des Intraokularsdrucks mit resultierender Schädigung des Sehnervs, reduzierter Sehschärfe und Gesichtsfeldausfällen sowie posteriorer subkapsulärer Kataraktbildung kommen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Aufgrund der Kortikosteroid-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.

Kontakt:

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 können denen einer Nebenwir-

Systemorganklasse	MedDRA Terminologie (v.13.1)
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Gelegentlich:</i> Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Nicht bekannt:</i> Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Keratitis, erhöhter intraokulärer Druck, verschwommenes Sehen, Photophobie, Mydriasis, Augenlidptosis, Augenschmerzen, Schwellung des Auges, Augenjucken, Augenbeschwerden, Fremdkörpergefühl, Augenirritation, okuläre Hyperämie, verstärkte Tränensekretion

kungen, wie sie bei einigen Patienten auftreten, ähnlich sein (Keratitis, Erythem, verstärkte Tränensekretion, Lidödem und Juckreiz).

Bei okulärer Überdosierung kann Isopto-Max mit lauwarmem Wasser aus dem Auge/den Augen gespült werden.

Aufgrund der besonderen Eigenschaften des Produktes zur topischen Anwendung können sowohl bei Anwendung am Auge wie auch bei versehentlichem Verschlucken des Flascheninhalts Intoxikationserscheinungen so gut wie ausgeschlossen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, Antiinfektiva
ATC-Code: S01CA01

Wirkmechanismus

Isopto-Max® besitzt einen dualen Effekt: Unterdrückung der Entzündungssymptome durch die Kortikosteroid-Komponente Dexamethason und antiinfektiöse Wirksamkeit aufgrund seiner beiden antibiotischen Komponenten Polymyxin B und Neomycin.

Dexamethason ist ein synthetisches Glukokortikoid 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-Antibiotikum, 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 enthält 6000 I.E. Polymyxin-B-Sulfat und 3500 I.E. Neomycin-Sulfat. 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. Die unten stehende Auflistung 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 Wirkstoffstoffkombination 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 Wirkstoffstoffkombination 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 – MRSE)
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 Eigenschaften

Dexamethason

Dexamethason wird wie andere Kortikosteroide auch nach oraler Gabe rasch resorbiert und hat eine biologische Halbwertszeit von etwa 190 Minuten. Kortikoide 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 Halbestere. 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 Aminoglykosidantibiotika.

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

Polymyxin-B-sulfat

Polymyxin-B-sulfat ist nicht gentoxisch, 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 KG 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

Glucocorticoide induzieren in Tierversuchen nach systemischer Anwendung mit 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. Tierstudien haben ebenfalls gezeigt, dass systemisch-therapeutische Dosierungen von Glucocorticoiden während der Gestation zu einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und/oder Stoffwechselerkrankungen im Erwachsenenalter und zu einer bleibenden Veränderung der Glucocorticoid-rezeptordichte, des Neurotransmitterumsatzes und des Verhaltens beitragen können.

Bei lokaler Anwendung von Isopto-Max am Auge liegen nach systemischer Resorption die Wirkstoffe Polymyxin-B-sulfat, Neomycin und Dexamethason nur in sehr niedrigen Konzentrationen vor, so dass die systemische Toxizität der Wirkstoffe nur geringe klinische Relevanz hat.

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 4 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

5 ml 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

ALCON PHARMA GMBH
Blankreutestraße 1
79108 Freiburg

8. ZULASSUNGSNUMMER

13475.00.00 Augensalbe
13475.00.01 Augentropfen

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

08.02.2002

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt