

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INFLANEAGENT® Liquifilm® 10 mg/ml +
5,5 mg/ml Augentropfensuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Augentropfensuspension enthält:
Prednisolonacetat (Ph. Eur.) 10,0 mg
Gentamicinsulfat 5,5 mg
(entspricht 3,3 mg Gentamicin)

Sonstiger Bestandteil:
Benzalkoniumchlorid 0,05 mg/ml.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfensuspension.
Weiße bis leicht gelbliche mikrofeine Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Entzündungen des vorderen Augenabschnittes, die der Behandlung mit einem Kortison bedürfen und bei denen gleichzeitig eine durch Gentamicin-empfindliche Erreger verursachte Infektion vorliegt oder die Gefahr einer bakteriellen Infektion besteht. Entzündungen der Hornhaut durch Hitze-, Chemikalien- oder Strahleneinwirkung.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Es wird empfohlen, 2–4 × täglich 1 Tropfen INFLANEAGENT® Liquifilm® in den Bindehautsack einzutropfen. Während der ersten 24–48 Stunden kann die Dosierung bis auf 1 Tropfen stündlich gesteigert werden.

Augentropfensuspension vor Gebrauch schütteln.

Die Dauer der Anwendung ist je nach Ausprägung des Krankheitsbildes individuell entsprechend dem spaltlampenmikroskopischen Befund vom Arzt festzulegen. Eine Behandlung sollte in der Regel 2 Wochen nicht überschreiten. Es sollte jedoch darauf geachtet werden, die Therapie nicht vorzeitig abbrechen.

Bei längerer Anwendung ist die Überwachung des Augeninnendrucks notwendig.

Anwendung bei Kindern und Säuglingen

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Kindern wurden nicht geprüft.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Aminoglykosidantibiotika bzw. Glukokortikoide oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Akuter Herpes simplex (dendritische Keratitis).
- Viruserkrankungen der Horn- und Bindehaut.
- Augentuberkulose.
- Mykotische Augenerkrankungen.
- Verletzung und ulzeröse Prozesse der Hornhaut.
- Eng- und Weitwinkelglaukom.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei vorangegangenen Herpes simplex ist INFLANEAGENT® Liquifilm® nur mit großer Vorsicht anzuwenden.

Während der Behandlung mit INFLANEAGENT® Liquifilm® dürfen keine Kontaktlinsen getragen werden.

Eine bestehende Infektion mit Gentamicin-resistenten Keimen kann durch die Anwendung des Glukokortikoids maskiert bzw. aktiviert werden. Die Entstehung einer Sekundärinfektion, insbesondere einer Virus- oder Pilzinfektion ist möglich, wenn unter fortgesetzten Gaben von Glukokortikoiden die Anzeichen einer chronischen Augenentzündung erhalten bleiben.

Unter Bedingungen, die eine Wandverdünnung der Kornea oder der Sklera verursachen, kann die örtliche Anwendung von Glukokortikoiden zur Perforation führen.

Bei hierzu veranlagten Patienten kann es zu einem Anstieg des intraokularen Druckes mit möglicher Entstehung eines Glaukoms kommen. Bei Langzeitanwendung von Kortikosteroiden müssen deshalb der Augeninnendruck, die Hornhaut und die Linse (mögliche Kataraktbildung) regelmäßig kontrolliert werden.

Nach Korneaverletzungen kann die Anwendung von INFLANEAGENT® Liquifilm® zu Wundheilungsstörungen führen.

INFLANEAGENT® Liquifilm® enthält Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel. Benzalkoniumchlorid kann Irritationen am Auge hervorrufen. Der Kontakt mit weichen Kontaktlinsen ist zu vermeiden. Benzalkoniumchlorid kann zur Verfärbung weicher Kontaktlinsen führen. Während der Behandlung mit INFLANEAGENT® Liquifilm® dürfen jedoch keine Kontaktlinsen getragen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei der Anwendung von Glukokortikoiden sind grundsätzlich die für diese Stoffklasse bekannten Wechselwirkungen zu beachten. Folgende Interaktionen sind zu erwähnen: Glukokortikoide können den intraokularen Druck erhöhen und die Wirkung von Glaukommitteln vermindern. Bei gleichzeitiger Gabe von Anticholinergika, z. B. Atropin besteht die Gefahr einer zusätzlichen Augeninnendrucksteigerung.

Wenn andere Augenarzneimittel zur gleichen Zeit angewendet werden, sollte zwischen den Applikationen ein zeitlicher Abstand von etwa 15 Minuten eingehalten werden.

Gentamicin ist inkompatibel mit Amphotericin B, Heparin, Sulfadiazin, Cephalotin und Cloxacillin (siehe Abschnitt 6.2).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von INFLANEAGENT® Liquifilm® bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Prednisolon zeigte in Tierversuchen nach systemischer und topischer Gabe embryotoxische und teratogene Wirkungen (z. B. Gaumenspalten, Skelettanomalien, sowie intrauterine Wachstumsstörungen und Embryoletalität). Auch bei menschlichen Feten wird ein erhöhtes Risiko für orale Spaltbildungen bei der systemischen Anwendung von Glukokortikoiden während des ersten Trimenons diskutiert.

Tierstudien haben ebenfalls gezeigt, dass die Gabe von Glukokortikoiden in subtherapeutischen Dosen während der Schwangerschaft zu einem erhöhten Risiko für intrauterine Wachstumsverzögerung, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und/oder Stoffwechselerkrankungen im Erwachsenenalter und zu einer bleibenden Veränderung der Glukokortikoidrezeptordichte, des Neurotransmitterumsatzes und des Verhaltens beiträgt. Da auch bei einer Applikation von Glukokortikoiden am Auge eine systemische Verfügbarkeit anzunehmen ist können unerwünschte Effekte auf das ungeborene Kind nicht ausgeschlossen werden.

Gentamicin ist placentagängig. Obwohl bisher keine Berichte über Schädigungen durch Gentamicin vorliegen, besteht die potentielle Gefahr einer Innenohr- und Nierenschädigung des Feten (siehe Abschnitt 5.3).

INFLANEAGENT® Liquifilm® sollte im ersten Trimenon nicht und im weiteren Verlauf der Schwangerschaft nur bei vitaler Indikation angewendet werden. Die Gefahr systemischer Wirkungen kann durch Okklusion des Tränenkanals (Fingerdruck) verringert werden.

Stillzeit

Gentamicin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über (siehe Abschnitt 5.3). Prednisolon geht in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob und in welchem Ausmaß die topische Anwendung von INFLANEAGENT® Liquifilm® zu einer ausreichenden systemischen Resorption führt, die nachweisbare Mengen in der Muttermilch verursacht. Daher sollte während der Therapie auf das Stillen verzichtet werden.

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

Nach Anwendung von INFLANEAGENT® Liquifilm® kann es kurzfristig zu verschwommenem Sehen kommen. Patienten sollten nicht am Straßenverkehr teilnehmen, nicht ohne sicheren Halt arbeiten oder Maschinen bedienen, bevor diese Beeinträchtigung abgeklungen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Unter Kombinationsarzneimitteln, die Kortikosteroide und Antinfektiva beinhalten, sind Nebenwirkungen aufgetreten, die dem Kortikoid-Bestandteil, dem antinfektiosen Bestandteil oder der Kombination zugerechnet werden können. Über die genaue Wahrscheinlichkeit eines Auftretens kann jedoch keine Aussage getroffen werden.

Nach Anwendung der Augentropfensuspension können folgende Nebenwirkungen auftreten.

**Inflanegent® Liquifilm® 10 mg/ml +
5,5 mg/ml Augentropfensuspension**

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: Vorübergehendes leichtes Augenbrennen, Überempfindlichkeitsreaktionen (kontaktallergische Reaktionen mit Juckreiz, Lidödem oder Lidekzem), Mydriasis.

Nach Korneaverletzungen kann die Anwendung von INFLANEAGENT® Liquifilm® zu Wundheilungsstörungen führen.

Eine bestehende Infektion mit Gentamicin-resistenten Keimen kann durch die Anwendung des Glukokortikoids maskiert bzw. aktiviert werden. Die Entstehung einer Sekundärinfektion, insbesondere einer Virus- oder Pilzinfektion ist möglich, wenn unter fortgesetzten Gaben von Glukokortikoiden die Anzeichen einer chronischen Augenentzündung erhalten bleiben.

Unter Bedingungen, die eine Wandverdünnung der Kornea oder der Sklera verursachen, kann die örtliche Anwendung von Glukokortikoiden zur Perforation führen.

Bei hierzu veranlagten Patienten kann es zu einem Anstieg des intraokularen Druckes mit möglicher Entstehung eines Glaukoms kommen. Bei Langzeitanwendung von Kortikosteroiden müssen deshalb der Augeninnendruck, die Hornhaut und die Linse (mögliche Kataraktbildung) regelmäßig kontrolliert werden.

Eine allergische Sensibilisierung ist möglich.

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: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

INFLANEAGENT® Liquifilm® ist nur für die Anwendung am Auge bestimmt.

Bei Arzneimittelunfällen am Auge: Auge mit Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung ausspülen.

Bei oraler Einnahme größerer Mengen INFLANEAGENT® Liquifilm®: Patient im Hinblick auf Antibiotika-Allergien beobachten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika – Antiphlogistika und Antiinfektiva in

Kombination – Corticosteroide und Antiinfektiva in Kombination
ATC-Code: S01CA02

INFLANEAGENT® Liquifilm® enthält sowohl ein Kortikosteroid mit antiinflammatorischer Wirkung als auch ein Antibiotikum zur Infektionsbekämpfung.

Pharmakologische Eigenschaften von Prednisolonacetat:

Prednisolonacetat ist ein Kortikosteroid, das im Vergleich zu Hydrocortison eine 3–5fach stärkere entzündungshemmende Wirkung hat. Prednisolonacetat weist eine biphasische Löslichkeit auf und ist deshalb sehr gut geeignet, sowohl die hydrophilen als auch die lipophilen Schichten der Kornea zu durchdringen. Der Wirkungsmechanismus der Kortikosteroide beruht auf einer Aktivierung der Phospholipase-A₂-hemmenden Proteine, wodurch die Freisetzung von Arachidonsäure aus Phospholipidmembranen verhindert wird. Arachidonsäure ist eine Vorstufe der potentiellen Entzündungsmediatoren wie Prostaglandine und Leukotriene. Prednisolonacetat kann nach langandauernder Therapie eine Erhöhung des Augeninnendrucks hervorrufen.

Pharmakologische Eigenschaften von Gentamicin:

Die antiinfektiöse Komponente in INFLANEAGENT® Liquifilm® ist Gentamicin, ein aus *Micromonospora purpurea* gewonnenes Aminoglykosid-Antibiotikum. Es stellt ein Gemisch aus den strukturell sehr ähnlichen Homologen C₁, C_{1a} und C₂ dar. Gentamicin besitzt eine bakterizide Wirksamkeit sowohl im Proliferations- als auch im Ruhestadium der Bakterien. Es geht mit den Proteinen der 30-S- Untereinheiten der Bakterienribosomen eine Verbindung ein, wodurch ein „Misreading“ der m-RNS-Information bewirkt wird.

Das Wirkspektrum des Gentamicins umfasst Staphylokokken, praktisch alle Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Brucellaceae*, wie z. B. *Pasteurella*, *Bordetella*, *Brucella* und *Haemophilus*, *Neisseria*-Spezies einschließlich *Neisseria gonorrhoea*, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica* sowie einige sonstige Bakterien, wie z. B. *Bacillus anthracis*.

Stets oder meist resistent sind obligate Anaerobier, z. B. *Bacteroides* sp., *Clostridium* spp., *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*.

Enterokokken, Pneumokokken und andere Streptokokken unterschiedlicher serologischer Gruppen sind wenig empfindlich oder resistent.

Seit Einführung des Gentamicins findet sich global nur eine geringe Resistenzzunahme. Die Resistenzen weisen jedoch deutlich regionale Unterschiede auf. Gegebenenfalls muss die Wirksamkeit bei Klebsiellen, Enterobacter-Spezies, indolpositiven *Proteus*-Spezies, *Serratia* und *Pseudomonas aeruginosa* geprüft werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Prednisolonacetat hydrolysiert nach Resorption ins Augengewebe rasch zum aktiven Metaboliten Prednisolon.

Nach Applikation von 50 µl einer ³H-Prednisolonacetat (1%) / Gentamicinsulfat (0,3%) -Suspension wurden am Kaninchenauge folgende Kortikoidkonzentrationen gemessen:

Zeit (min)	Kammerwasser (µg/ml)	Kornea (µg/g)	Konjunktiva (µg/g)
15	0,1	4,1	1,9
30	0,3	4,6	2,7
60	0,4	3,9	0,5
90	0,3	2,4	0,9
120	0,2	1,2	1,0
240	0,1	0,5	0,4

Die Verabreichung von 50 µl einer Prednisolonacetat (1%) / Gentamicinsulfat (0,3%) -Suspension ergab am Kaninchenauge folgende Gentamicin-Konzentrationen:

Zeit (min)	Tränenfilm (µg/g)
15	191,3
30	86,4
60	14,4
90	6,8
120	5,8
180	8,6
240	9,9

Prednisolonacetat penetriert die Kornea im Vergleich zu Prednisolonphosphat deutlich besser. Im Vergleich zu einer 0,5%igen Prednisolonphosphatlösung wurde am menschlichen Auge nach Gabe eines Tropfens einer 1%igen Prednisolonacetat-Mikrosuspension eine 20fach höhere intraokuläre Steroidkonzentration gemessen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**Lokale Toxizität**

In tierexperimentellen Studien zur akuten und subakuten Toxizität zeigte sich, dass INFLANEAGENT® Liquifilm® keinerlei Beschwerden am Auge verursacht. Es konnten weder Irritationen der Konjunktiva noch eine toxische Wirkung auf die Kornea festgestellt werden. Auch histopathologisch konnten keine behandlungsbedingten Veränderungen im Auge beobachtet werden.

Systemische Toxizität**Akute Toxizität**

Die orale Letaldosis bei Ratte und Maus liegt bei mehr als 20 ml/kg Körpergewicht.

Chronische Toxizität

Bei Untersuchungen zu Gentamicin (i.m.-Applikation) an verschiedenen Tierspezies wurden nephrotoxische und ototoxische Effekte bei hohen Dosierungen beobachtet.

Von Prednisolon, dem wirksamen Metaboliten von Prednisolonacetat, sind folgende Untersuchungsergebnisse bekannt: Licht- und elektronenmikroskopische Veränderungen an Langerhans-Inselzellen von Ratten wurden nach täglichen i.p. Gaben von 33 mg/kg über 7 bis 14 Tage an Ratten gefunden. Beim Kaninchen konnten experimentelle Leberschäden durch tägliche Gabe von 2–3 mg/kg über zwei bis vier Wochen erzeugt werden. Histotoxische Wirkun-

gen im Sinne von Muskelnekrosen wurden nach mehrwöchiger Verabreichung von 0,5–5 mg/kg an Meerschweinchen und 4 mg/kg an Hunden referiert.

Beim Menschen liegt bei mittel- bis langfristiger Anwendung von Prednisolon die Grenzdosis für die Langzeittherapie bei 7,5 mg.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Beide Wirkstoffe sind bisher noch nicht hinreichend untersucht worden. Es liegen vorläufige Hinweise auf eine mutagene Wirkung von Prednisolon vor. Die Relevanz dieser Befunde ist bisher nicht abgeklärt.

Reproduktionstoxizität

Gentamicin ist placentagängig. Obwohl bisher keine Berichte über Schädigungen durch Gentamicin vorliegen, besteht die potentielle Gefahr einer Innenohr- und Nierenschädigung des Feten.

Gentamicin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Wegen fehlender Resorption aus dem Magen-Darmtrakt ist bei gestillten Säuglingen nicht mit unerwünschten Wirkungen zu rechnen.

Prednisolon ruft bei Mäusen, Hamstern und Kaninchen Gaumenspalten hervor. Bei parenteraler Verabreichung traten bei Ratten geringfügige Anomalien an Schädel, Kiefer und Zunge auf. Bei relativ hohen Tagesdosen von 10–15 mg/kg/Tag über die Gesamtdauer der Schwangerschaft wurden histologische Veränderungen an Plazenta und fetaler Leber gefunden. Intrauterine Wachstumsstörungen wurden beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid
Natriumedetat (Ph. Eur.)
Poly(vinylalkohol)
Hypromellose
Natriumchlorid
Natriumcitrat 2 H₂O
Polysorbat 80
Natriumhydroxid-Lösung oder Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Gentamicin ist inkompatibel mit Amphotericin B, Heparin, Sulfadiazin, Cephalotin und Cloxacillin. Die gleichzeitige lokale Applikation von Gentamicin mit einem dieser Mittel kann sichtbare Niederschläge im Bindehautsack verursachen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Im unversehrten Behältnis: 18 Monate.
Nach Anbruch: 4 Wochen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Tropfflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufrecht lagern, um ein Verkleben der Tropferspitze zu vermeiden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tropfflasche aus Hochdruckpolyethylen (LDPE) mit Polystyrol-Schraubverschluss.

Jede Packung enthält eine Tropfflasche mit 5 ml Augentropfensuspension.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
County Mayo
Ireland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

9631.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22. Februar 1994/30. Mai 2005

10. STAND DER INFORMATION

07/2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin