

1. Bezeichnung des Arzneimittels**Dexagent-Ophtal 5 mg/g und 0,3 mg/g
Augensalbe****2. Qualitative und quantitative
Zusammensetzung**

Wirkstoffe: Gentamicinsulfat und Dexamethason

1 g Salbe enthält Gentamicinsulfat 5,0 mg
(entspr. Gentamicin 3,0 mg), Dexamethason
0,3 mg.Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Wollwachs, Butylhydroxytoluol, Propylenglycol.Die vollständige Auflistung der sonstigen
Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.**3. Darreichungsform**

Augensalbe

Dexagent-Ophtal Augensalbe ist eine hell
gelbliche Salbe weicher Konsistenz.**4. Klinische Angaben****4.1 Anwendungsgebiete**Infektionen des vorderen Augenabschnittes
mit Gentamicin-empfindlichen Erregern, z.B.
bakterielle Entzündungen von Bindehaut,
Hornhaut – ohne Epitheldefekt – und des
Lidrandes, die eine stark entzündliche Reaktion
aufweisen. Allergische, superinfizierte
Entzündungen der Bindehaut und des Lid-
randes.**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**DosierungSoweit nicht anders verordnet:
2–3-mal täglich und vor dem Schlafengehen
einen 5 mm langen Salbenstrang in
den Bindehautsack des erkrankten Auges
einbringen.Art der AnwendungAnwendung am Auge.
Nach Abziehen des Unterlids in den Binde-
hautsack einbringen.In Abständen, abhängig von der Schwere
der Erkrankung, sollte die Wirksamkeit kontrolliert
und über die Fortsetzung oder Änderung
der Therapie entschieden werden.
Die Behandlungsdauer von 2 Wochen sollte
in der Regel nicht überschritten werden;
ebenfalls sind Kontrollen des Augeninnendruckes
angezeigt.**4.3 Gegenanzeigen**Dexagent-Ophtal Augensalbe darf nicht angewendet
werden bei akuten eitrigen Erkrankungen des
vorderen Augenabschnittes; Herpes corneae
superficialis, Verletzungen und ulzerösen
Prozessen der Hornhaut; Augentuberkulose;
Pilzinfektionen des Auges; Eng- und
Weitwinkelglaukom; Überempfindlichkeit
gegen Dexamethason und/oder Gentamicin
oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten
sonstigen Bestandteile.**4.4 Besondere Warnhinweise und
Vichtsmaßnahmen für die Anwendung**Wollwachs kann örtlich begrenzte Hautreaktionen
(z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.Butylhydroxytoluol kann örtlich begrenzt
Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis),
Reizungen der Augen und der Schleimhäute
hervorrufen.

Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen.

Während der Anwendung von Dexagent-
Ophtal Augensalbe dürfen keine Kontakt-
linsen getragen werden.Siehe auch Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen
und Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen.**4.5 Wechselwirkungen mit anderen
Arzneimitteln und sonstige
Wechselwirkungen**Klinisch relevante Wechselwirkungen sind
bisher nicht bekannt.Hinweis:Wenn andere topische Augenarzneimittel zur
gleichen Zeit angewendet werden, sollte
zwischen den Applikationen ein zeitlicher
Abstand von etwa 15 Minuten eingehalten
werden.Augensalben sollten stets als Letztes angewendet
werden.**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und
Stillzeit**Da auch nach Anwendung von Glukokortikoiden
am Auge eine relevante systemische Exposition
nicht ausgeschlossen werden kann, sollte während
der Schwangerschaft die Anwendung von
Dexagent-Ophtal Augensalbe so weit wie möglich
vermieden werden. Falls die Gabe von
Dexagent-Ophtal Augensalbe unbedingt
erforderlich ist, sollte sie so kurz und so
niedrig dosiert wie möglich erfolgen.Bei einer Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden
während der Schwangerschaft kann es zu
intrauteriner Wachstumsretardierung des Kindes
kommen. Glukokortikoide führten im Tierexperiment
zu Gaumenspalten (siehe 5.3 Präklinische Daten zur
Sicherheit). Ein erhöhtes Risiko für orale
Spaltbildungen bei menschlichen Feten durch die
Gabe von Glukokortikoiden während des ersten
Trimenons wird diskutiert. Weiterhin wird aufgrund
von epidemiologischen Studien in Verbindung mit
Tierexperimenten diskutiert, dass eine intrauterine
Glukokortikoidexposition zur Entstehung von
metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen
im Erwachsenenalter beitragen könnte. Synthetische
Glukokortikoide wie Dexamethason werden in der
Plazenta im Allgemeinen schlechter inaktiviert als
das endogene Cortisol (= Hydrocortison) und stellen
daher ein Risiko für den Fetus dar.Werden Glukokortikoide am Ende der Schwangerschaft
gegeben, besteht für den Fetus die Gefahr einer
Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende
Substitutionsbehandlung des Neugeborenen
erforderlich machen kann.Glukokortikoide gehen in die Muttermilch über.
Eine Schädigung des Säuglings istbisher nicht bekannt geworden. Trotzdem sollte
die Indikation in der Stillzeit streng gestellt werden.
Sind aus Krankheitsgründen höhere Dosen
erforderlich, sollte abgestellt werden.Aufgrund der geringen Aufnahme des Gentamicins
in den Blutkreislauf ist nicht mit unerwünschten
Wirkungen beim gestillten Säugling zu rechnen.**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit
und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**Bei diesem Arzneimittel kann es nach dem Einbringen
in den Bindehautsack des Auges durch Schlierenbildung
zu einem nur wenige Minuten andauernden
Verschwommensehen kommen. In dieser Zeit sollten
daher keine Maschinen bedient, nicht ohne
sicheren Halt gearbeitet werden und nicht am
Straßenverkehr teilgenommen werden.**4.8 Nebenwirkungen**Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen
werden folgende Kategorien zu grunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).	

Nach Corneaverletzungen kann die Anwendung
von Dexagent-Ophtal Augensalbe zu Wundheilungsstörungen
führen. Bei längerfristiger Behandlung können
Glaukom und Katarakt entstehen.Sehr selten wurde über eine Mydriasis des
behandelten Auges berichtet.Lokale Irritationen wie Brennen und Stechen
wurden vor allem für den Zeitraum kurz nach
der Applikation berichtet. Überempfindlichkeitsreaktionen
(u. a. Lid- und Bindehautödem, Juckreiz, Hyperämie
der Bindehaut, Kontaktekzem) können auftreten.Meldung des Verdachts auf NebenwirkungenDie 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 demBundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.**4.9 Überdosierung**Bei bestimmungsgemäßer Anwendung am Auge
sind Überdosierungen oder Intoxikationen durch
Dexagent-Ophtal Augensalbe nicht zu erwarten.
Bei versehentlicher oraler Einnahme von
Dexagent-Ophtal Augensalbe sind keine
Maßnahmen erforderlich.

Dexagent-Ophtal 5 mg/g und 0,3 mg/g Augensalbe

Gentamicin wird enteral nur minimal resorbiert; von Dexamethason sind keine Intoxikationserscheinungen zu erwarten.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Gentamicin: Bakterizid wirksames Aminoglykosid – Breitbandantibiotikum
Dexamethason: Glukokortikoid

ATC-Code: S01CA01

a) Gentamicin

Wirkungsweise

Gentamicin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Aminoglykoside. Es stellt ein Gemisch aus den strukturell sehr ähnlichen Homologen Gentamicin C₁, C_{1a} und C₂ dar. 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.

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	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
Pseudomonas spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Acinetobacter spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Staphylococcus spp.	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte*	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

* Basieren hauptsächlich auf der Serum-Pharmakokinetik.

Antibakterielles Spektrum:

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. 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.

Die unten angegebenen Informationen stammen im wesentlichen aus einer aktuellen Resistenztestungsstudie mit 1391 Isolaten okularer Ursprungs (überwiegend externe Abstriche) aus 31 deutschen Zentren. Den Angaben liegen die o.g. Grenzwerte für die systemische Anwendung zugrunde. Bei lokaler Anwendung von Gentamicin am Auge werden lokal (meist) deutlich höhere Konzentrationen des Antibiotikums als bei der systemischen Anwendung erreicht, so dass eine klinische Wirksamkeit in den zugelassenen Indikationen auch bei Erregern

gegeben sein kann, die in der in vitro Resistenzbestimmung als resistent definiert wurden. Dies gilt z.B. für Streptokokken und Enterokokken.

Üblicherweise empfindliche Spezies

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Bacillus spp.

Corynebacterium spp.
Staphylococcus aureus

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Acinetobacter baumannii
Acinetobacter lwoffii
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae

Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)
Staphylococcus epidermidis
Streptococcus pneumoniae
andere Streptokokken (außer Viridans Gruppe)

Von Natur aus resistente Spezies

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus spp.

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Stenotrophomonas maltophilia

b) Dexamethason

Dexamethason ist ein synthetisches, fluoriertes Glukokortikoid. Es entfaltet seine Wirkung über eine intrazelluläre Bindung an den Steroidrezeptor. Dieser Dexamethason-Rezeptor-Komplex beeinflusst die im Zellkern stattfindende Transkription der DNA und die Protein-synthese. Dexamethason hat somit im Organismus Auswirkungen auf den Kohlenhydrat-, Fett- und Purinstoffwechsel, den Wasser- und Elektrolythaushalt, das kardiovaskuläre, muskuloskelettale, zentralnervöse, hämatopoetische, lymphatische und Immunsystem. Die therapeutischen Effekte von Dexamethason basieren auf seiner stark antiinflammatorischen und immunsuppressiven Aktivität, die ca. 30-mal stärker ist als die des physiologischen Glukokortikoids Hydrokortison, während unerwünschte Effekte wie z.B. mineralokortikoide Wirkungen in den Hintergrund treten. Die Unterdrückung der Entzündungsreaktion erfolgt unabhängig vom auslösenden Stimulus und wird in erster Linie lokal entfaltet. Aus diesen pharmakologischen Effekten des Dexamethasons leitet sich sein therapeutischer Einsatz (siehe Anwendungsgebiete) ab.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

a) Gentamicin

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus maximaler Gewebekonzentration (C_{max}) und minimaler Hemm-

konzentration (MHK) des Erregers ab. Nach lokaler Gabe von Gentamicin werden, abhängig von der Dosierungshäufigkeit, bakterizide Konzentrationen im Tränenfilm, in der Bindehaut und in der Hornhaut erreicht. Bei häufiger Applikation am entzündeten Auge werden ebenfalls im Kammerwasser therapeutisch wirksame Konzentrationen erreicht. Dabei ist aber nicht mit einer systemischen Resorption zu rechnen, welche die Nachweisgrenze von Gentamicin im Serum übersteigen würde.

b) Dexamethason

Die Resorption von Dexamethasonnatriumphosphat am Auge hängt stark vom Zustand des Hornhautepithels und einer eventuellen Entzündung ab. Untersuchungen mit ¹⁴C-Dexamethason an Kaninchen zeigten, dass bei reizfreien Augen mit intaktem Epithel keine relevante Wirkstoffresorption stattfindet (Nachweisgrenze 1 ng). Dagegen können am entzündeten Auge mit intaktem Epithel nach 5 Minuten in der Hornhaut maximale Wirkstoffspiegel von 31 µg/g und im Kammerwasser nach 60 Minuten 1,5 µg/ml festgestellt werden. Wird das Hornhautepithel des reizfreien Auges entfernt, so werden in der Hornhaut bereits nach 3 Minuten maximale Spiegel von 107 µg/g und im Kammerwasser nach 30 Minuten von 7 µg/ml festgestellt.

Dexamethason erreicht nach topischer Anwendung höchste Konzentrationen im Hornhautgewebe gefolgt von Iris, Kammerwasser, Bindehaut, vorderer Sklera und Ciliarkörper. Die hinteren Augenabschnitte und der Glaskörper werden dagegen nur unzureichend vom Wirkstoff erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

5.3.1 Toxizität

a) Gentamicin

Untersuchungen zur akuten Toxizität an verschiedenen Tierspezies haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben. Siehe auch Abschnitt 4.9 Überdosierung.

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität (i.m.-Applikation) an verschiedenen Tierspezies wurden nephrotoxische und ototoxische Schäden beobachtet.

Anwendung am Auge

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

Siehe auch Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen.

Am Kaninchenauge wurde nachgewiesen, dass topisch appliziertes Gentamicin auch bei länger dauernder hochdosierter Anwendung gut verträglich ist.

b) Dexamethason

Die LD50 (oral) von Dexamethason wird mit > 3 g/kg KG (Ratte) angegeben. Die niedrigste publizierte Dosierung, die nach intravenöser Gabe von Dexamethasonphosphat beim Menschen toxische Wirkungen gezeigt hat, beträgt 0,36 mg/kg KG.

Bei Ratten supprimiert die orale Anwendung einer Tagesdosis von 3 mg/kg Dexamethason über 2 Wochen die Nebennierenrindenaktivität um 39,1 %. Kortikoidbedingte Vergiftungserscheinungen sind nicht bekannt.

5.3.2 Mutagenes und tumorerzeugendes Potential**a) Gentamicin**

Zu Gentamicin liegen keine ausführlichen Mutagenitätsprüfungen vor. Bisherige Untersuchungen verliefen negativ.

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential von Gentamicin liegen nicht vor.

b) Dexamethason

In menschlichen Lymphozytenkulturen verursachte Dexamethason bei einer Behandlungsdauer von 72 Stunden in Konzentrationen von 10 und 100 µg/ml einen signifikanten Anstieg der Mutationsfrequenz. Die Ergebnisse des Schwesterchromatidtauschs (SCE) an Humanlymphozyten wiesen Dexamethason als einen hochpotenten Induktor von SCEs aus. Beim Mikrokernstest an Mäuseknochenmarkszellen zeigte Dexamethason nach 30 Stunden Behandlungszeit eine konzentrationsabhängige Zunahme der Mikrokern bei polychromatischen Erythrozyten. Dexagent-Ophtal Augensalbe ist nicht für die Langzeittherapie vorgesehen. Bisher bestehen keine Hinweise auf eine direkte Kanzerogenität; Steroide sollen jedoch als Promotoren einer durch andere Substanzen induzierten Karzinogenese dienen.

5.3.3 Reproduktionstoxikologie**a) Gentamicin**

Gentamicin ist bei systemischer Gabe 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 Fötus.

Anwendung am Auge

Bei lokaler Anwendung am Auge ist aufgrund der zu vernachlässigenden geringen Resorption nicht mit unerwünschten Wirkungen zu rechnen.

b) Dexamethason

Bei allen Haustieren, bis auf das Schaf, haben Glukokortikoide einen bedeutenden Effekt auf das Zusammenspiel von Hypothalamus, Hypophyse und Ovarien. Im Allgemeinen zeigte sich dies in einer Hemmung der Gonadotropinsekretion und der Ovulationsrate. In einer Studie an Kaninchen wurde jedoch für Dexamethason kein ovulationshemmender Effekt nachgewiesen. Weiterhin induziert Dexamethason bei Ratten und Kaninchen Aborte. Eine tägliche Dosis von 0,1 mg/kg über 5 Tage in den verschiedenen Trächtigkeitsphasen verursacht bis zu 11 % Aborte bei Ratten. Wird diese Dosis vom 2.–19. Tag der Trächtigkeit verabreicht, so ist in praktisch 100 % der Fälle mit Aborten zu rechnen. Eine tägliche intramuskuläre Verabreichung von 6 mg Dexamethason pro Kaninchen vom 21. Tag der Trächtigkeit bis zur Niederkunft, führte innerhalb von 3–6 Tagen zum Verwerfen.

6. Pharmazeutische Angaben**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Chlorobutanol-Hemihydrat; Tetradecan-1-ol; Wollwachs; Dickflüssiges Paraffin; Weißes

Vaselin; α-Tocopherol (Ph.Eur.); Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.); Palmitoylascorbinsäure (Ph.Eur.); Citronensäure-Monohydrat; Glycerolmonostearat; Propylenglycol.

6.2 Inkompatibilitäten

Gentamicin ist inkompatibel mit Amphotericin B, Heparin, Sulfadiazin, Cefalotin und Cloxacillin. Daher kann die gleichzeitige lokale Applikation von Dexagent-Ophtal Augensalbe mit einem dieser Mittel sichtbare Niederschläge im Bindehautsack verursachen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Das Arzneimittel ist in unversehrter Verpackung 3 Jahre haltbar.

Das Arzneimittel darf nach Ablauf des Verfalldatums (s. Faltschachtel und Tubenfalz) nicht mehr verwendet werden.

Die Augensalbe darf nach Anbruch nicht länger als 6 Wochen verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer Tubenspitze und Kappe aus HDPE; weißer Tubenkörper (Polyfol).

Tube mit 3 g Augensalbe

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Dr. Gerhard Mann
Chem.-pharm. Fabrik GmbH
Brunsbütteler Damm 165-173
13581 Berlin
E-Mail: kontakt@bausch.com

8. Zulassungsnummer

91157.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

21. Oktober 2014

10. Stand der Information

Januar 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig.

Im Mitvertrieb
Bausch & Lomb GmbH
Brunsbütteler Damm 165-173
13581 Berlin
E-Mail: kontakt@bausch.com

oder

Dr. Winzer Pharma GmbH
Brunsbütteler Damm 165-173
13581 Berlin
E-Mail: winzer@bausch.com

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt