

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Etacortilen 1,5 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 1,5 mg Dexamethason-Natriumphosphat.
Ein Einzeldosisbehältnis mit 0,3 ml enthält 8,3 Tropfen mit 36 Mikroliter.
Ein Tropfen enthält 54 Mikrogramm Dexamethason-Natriumphosphat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml Lösung enthält 1,465 mg Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat und 10 mg Dinatriumhydrogenphosphat-Dodecahydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Klare und farblose Lösung, die praktisch frei von Partikeln ist.

pH-Wert: 6,7–7,7

Osmolalität: 0,270 – 0,320 Osmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Etacortilen wird angewendet zur Behandlung steroid-sensitiver, nicht infektiöser, entzündlicher Erkrankungen des vorderen Augensegments.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Pro Dosis wird ein Tropfen Etacortilen drei- bis viermal täglich in den Bindehautsack gegeben. Die Dosis kann entsprechend den klinischen Erfordernissen angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Eine langfristige kontinuierliche Kortikosteroidtherapie ist wegen einer möglichen Nebennierensuppression zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Nur zur Anwendung am Auge. Die Lösung aus einem Einzeldosisbehältnis muss sofort nach dem Öffnen des Behältnisses zur Anwendung in das/die betroffenen Auge(n) geträufelt werden.

Die Patienten müssen über die korrekte Handhabung des Einzeldosisbehältnisses informiert werden.

1) Waschen Sie die Hände vor der Anwendung der Augentropfen sorgfältig.

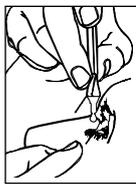
- 2) Überprüfen Sie, ob das Einzeldosisbehältnis unbeschädigt ist.
- 3) Lösen Sie das Einzeldosisbehältnis vom Streifen ab.



- 4) Öffnen Sie das Behältnis, indem Sie den Verschluss oben abdrehen, ohne daran zu ziehen.



- 5) Setzen oder legen Sie sich hin, neigen Sie den Kopf nach hinten und schauen Sie nach oben. Ziehen Sie mit Ihrem Daumen und Zeigefinger das untere Augenlid behutsam und vorsichtig nach unten.
- 6) Achten Sie darauf, dass die Spitze des Einzeldosisbehältnisses nicht das Auge oder die Augenlider oder irgendeine andere Stelle berührt, um eine mögliche Kontamination zu vermeiden.



Da die Sterilität nach dem Öffnen des Einzeldosisbehälters nicht aufrechterhalten werden kann, muss der verbleibende Inhalt nach der Anwendung verworfen werden.

Ein Verschluss des Tränennasengangs durch Kompression des Tränensacks kann die systemische Resorption verringern (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Etacortilen ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- erhöhtem Augeninnendruck
- Herpes simplex
- Virusinfektionen der Hornhaut mit Ulzerationen
- Konjunktivitis mit ulzerativer Keratitis im Frühstadium (positiver Fluorescein-Test)
- Tuberkulose und Mykosen des Auges
- akuten purulenten Ophthalmien
- purulenter Konjunktivitis
- purulenter herpetischer Blepharitis
- Hordeolum
- kornealen Läsionen und Abschürfungen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die längerfristige Anwendung von Kortikosteroiden kann zu einem Anstieg des Augeninnendrucks führen. Daher wird bei einer Anwendung von Kortikosteroiden über einen Zeitraum ab zwei Wochen empfohlen, den Augeninnendruck zu kontrollieren. Dies ist besonders wichtig bei pädiatrischen Patienten, da das Risiko einer kortikosteroidinduzierten Augenhypertonie bei Kindern höher sein und früher als bei Erwachsenen auftreten kann. Es ist bekannt, dass die Langzeitanwendung (1-4 Jahre) von Kortikosteroiden am Auge – insbesondere bei hoher Dosierung und individueller Empfindlichkeit – zu einer kristallinen Trübung (posteriore Kapseltrübung) führt.

Besondere Vorsicht ist bei Erkrankungen geboten, die mit einer Verdünnung der Hornhaut einhergehen.

Die lokale Anwendung von Kortikosteroiden an Patienten mit durch Bakterien, Viren oder Pilze verursachter Konjunktivitis könnte Anzeichen einer Progredienz der Infektion maskieren.

Bei Virusinfektionen kann die Anwendung von Steroiden die Erkrankung verschlimmern/verstärken, sodass es zu einer irreversiblen Hornhauttrübung kommen könnte (siehe Abschnitt 4.3).

Das Produkt wird für die Behandlung von Herpes-simplex-Keratitis (Keratitis herpetica) nicht empfohlen, könnte bei Bedarf jedoch unter engmaschiger Aufsicht eines Arztes angewendet werden. Die Anwendung von Steroiden könnte die Wundheilung von geschädigtem Gewebe verzögern und die Inzidenz und Ausbreitung von Infektionen erhöhen bzw. verstärken.

Nach einer intensiven oder langfristigen kontinuierlichen Therapie bei prädisponierten Patienten – einschließlich Kindern und mit CYP3A4-Hemmern wie Ritonavir und Cobicistat behandelten Patienten – könnte es in Verbindung mit der systemischen Resorption von okular angewendetem Dexamethason zu einem Cushing-Syndrom und/oder einer Nebennierensuppression kommen. In diesen Fällen muss die Behandlung ausgeschlichen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Etacortilen wird während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen.

Aufgrund eines erhöhten Infektionsrisikos dürfen Kontaktlinsen während der Behandlung mit Kortikosteroid-Augentropfen nicht getragen werden.

Die systemische Resorption kann unter Umständen durch die einminütige Kompression des Tränensacks unter dem inneren Augenwinkel während und nach dem Einträufeln der Tropfen reduziert werden (dadurch wird die Passage der Tropfen über den Tränennasengang in den Bereich der nasalen und pharyngealen Schleimhaut verhindert, wo eine großflächige Resorption möglich wäre).

Sehstörungen

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden könnte es zu Sehstörungen kommen. Falls Patienten über Symptome wie Verschwommensehen oder andere Sehstörungen klagen, ist die Überweisung an einen Augenarzt in Betracht zu ziehen, um die möglichen Ursachen abzuklären, beispielsweise Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen wie die Chorioretinopathia centralis serosa (CRCS), über die nach systemischer und tropischer Anwendung von Kortikosteroiden berichtet wurde.

Dieses Arzneimittel enthält 0,13 mg Phosphate pro Augentropfen entsprechend 3,66 mg/ml (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern ist das Produkt erst nach einer sorgfältigen Abwägung von Nutzen und Risiken und unter strikter Aufsicht eines Arztes anzuwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Falls die Anwendung mehrerer ophthalmologischer Produkte erforderlich ist, müssen Patienten darauf hingewiesen werden, zwischen den Anwendungen einen Abstand von 5 Minuten einzuhalten und Salben zuletzt anzuwenden.

Das Risiko eines erhöhten Augeninnendrucks in Zusammenhang mit einer länger andauernden Kortikosteroidtherapie könnte bei gleichzeitiger Anwendung von Anticholinergika – insbesondere Atropin und ähnlichen Substanzen – bei Patienten mit Prädisposition für ein akutes Engwinkelglaukom erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4).

Das Risiko für korneale Ablagerungen oder Hornhauttrübung könnte bei Patienten mit kornealen Beeinträchtigungen und Polymedikation mit anderen phosphathaltigen ophthalmologischen Arzneimitteln erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4).

Die folgenden Arzneimittelwechselwirkungen nach Anwendung von Dexamethason-Natriumphosphat 1,5 mg/ml am Auge sind möglich, wahrscheinlich jedoch ohne klinische Bedeutung:

- Die therapeutische Wirksamkeit von Dexamethason könnte durch Phenytoin, Phenobarbital und andere sedierende Hypnotika, Ephedrin und Rifampicin verringert werden.
- Dexamethason kann die therapeutische Wirkung von Anticholinesterasen und antiviralen Arzneimitteln herabsetzen.
- Möglicherweise erhöhen Glukokortikoide den Bedarf für Salicylate, da die Ausscheidung von Salicylaten aus dem Plasma erhöht ist.

CYP3A4-Hemmer (beispielsweise Ritonavir und Cobicistat) könnten zu einer verringerten Ausscheidung von Dexamethason und dadurch zu einer verstärkten Wirkung und Nebennierensuppression/Cushing-Syndrom führen. Die Kombination ist zu vermeiden, sofern der Nutzen das erhöhte Risiko systemischer Kortikosteroid-Nebenwirkungen nicht überwiegt. In diesem Fall müssen die Patienten auf systemische Kortikosteroid-Wirkungen überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Topisch applizierte Steroide können systemisch resorbiert werden und bei trächtigen Tieren zu Anomalien bei der fetalen Entwicklung führen. Obwohl die Relevanz dieser Erkenntnisse für Menschen noch nicht untersucht wurde, ist die Anwendung von Dexamethason-Natriumphosphat 1,5 mg/ml Augentropfen, Lösung während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht.

Die Anwendung von Etacortilen Augentropfen, Lösung während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu potenziellen Auswirkungen von Dexamethason-Natriumphosphat 1,5 mg/ml Augentropfen auf die Fertilität vor.

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

Nach dem Einträufeln von Etacortilen könnte es zu einem vorübergehenden verschwommenen Sehen kommen. Daher ist Patienten vom Führen eines Fahrzeugs oder vom Bedienen von Maschinen abzuraten, bis sie wieder klar sehen.

4.8 Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen sind aufgrund von Kortikosteroiden möglich:

Endokrine Erkrankungen

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

- Cushing-Syndrom, Nebennierensuppression* (siehe Abschnitt 4.4).

Augenerkrankungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$):

- Erhöhung des Augeninnendrucks*.

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$):

- Augenjucken;

- anomale Sinneempfindung des Auges*.

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$):

- subkapsuläre Kataraktbildung*;
- verzögerte Wundheilung.

Sehr selten ($< 1/10.000$, einschließlich Einzelfälle):

- offene Verletzung des Augapfels*;
- Hornhautverkalkung*.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$):

- Verschlechterung/Exazerbation von *Herpes simplex* oder Pilzinfektionen;

In allen oben genannten Fällen müssen die Patienten die Anwendung der Augentropfen abbrechen und eine geeignete Behandlung einleiten.

* Siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Unter Umständen kann es zu Erhöhung des Augeninnendrucks, Glaukom und Katarakt kommen. Eine länger andauernde Anwendung von Kortikosteroiden kann zu okulärer Hypertension/Glaukom (insbesondere bei Patienten, bei denen es unter Steroiden schon einmal zu erhöhtem Augeninnendruck gekommen ist oder die akut unter erhöhtem Augeninnendruck oder Glaukom leiden) und zu Kataraktbildung führen. Kinder und ältere Patienten sind unter Umständen besonders anfällig für eine steroidinduzierte Erhöhung des Augeninnendrucks (siehe Abschnitt 4.4).

Eine durch eine topische Kortikosteroidtherapie induzierte Erhöhung des Augeninnendrucks wird generell innerhalb der ersten 2 Behandlungswochen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4.).

Diabetiker haben zudem ein höheres Risiko für die Entwicklung von subkapsulären Katarakten nach topischer Steroidverabreichung.

Unmittelbar nach dem Einträufeln kann es zu Beschwerden, Reizungen, Brennen, Stechen, Juckreiz und verschwommenem Sehen kommen. Diese Ereignisse treten normalerweise temporär und in leichter Ausprägung auf und haben keine Folgen.

Bei Erkrankungen, die mit einer Verdünnung der Hornhaut einhergehen, könnte die topische Anwendung von Steroiden in einigen Fällen zu einer Perforation führen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einem engmaschigen Dosierungsschema könnte es in Verbindung mit der systemischen Resorption des Produkts zu einer Unterdrückung der Nebennierenfunktion kommen (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.4).

In sehr seltenen Fällen wurden bei einigen Patienten mit stark geschädigter Hornhaut im Zusammenhang mit der Anwendung von phosphathaltigen Augentropfen Fälle von Kalkablagerungen in der Hornhaut berichtet.

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 das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

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

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

Bei topischer Überdosierung gründlich ausspülen.

Bei längerer Reizung oder unerwünschtem Augenkontakt das/die betroffene(n) Auge(n) mit warmem Wasser ausspülen.

Es ist nicht bekannt, welche Symptome versehentliches Verschlucken verursacht. Wie bei anderen Kortikosteroiden kann der Arzt jedoch eine Magenspülung oder das Herbeiführen von Erbrechen in Betracht ziehen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiphlogistika, Kortikosteroide, rein, ATC-Code: S01BA01

Wirkmechanismus

Dexamethason-Natriumphosphat ist ein Kortikosteroid mit hoher antiinflammatorischer Wirksamkeit, die 25-mal größer ist als die von Hydrokortison. Wie alle Kortikosteroide wirkt es hauptsächlich durch die Hemmung der Freisetzung von Arachidonsäure, einer Vorstufe der wichtigsten inflammatorischen Mediatoren: Prostaglandine und Leukotriene. Dexamethason induziert die Synthese eines Proteins, Lipomodulin, das wiederum die Wirkung desjenigen Enzyms hemmt, das für die Ausschüttung von Arachidonsäure verantwortlich ist: Phospholipase A2.

Es wird angenommen, dass Kortikosteroide durch die Induktion von vaskulären endothelialen Adhäsionsmolekülen, Cyclooxygenase 1 oder 2 (COX-1 oder -2) und die Zytokin-Expression wirken. Dadurch kommt es zu einer verringerten Expression von proinflammatorischen Mediatoren und zur Suppression von freien Leukozyten, die sich an das Gefäßendothel heften, und zu ihrem Einwandern in die entzündeten Augengewebe.

Dexamethason ist ein Kortikosteroid mit gegenüber anderen Steroiden deutlich potenziertes entzündungshemmender Wirkung und minimaler Mineralokortikoid-Wirkung, und damit eine der stärksten antiinflammatorischen Substanzen, die derzeit verfügbar sind.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In der Regel erreichen Kortikosteroide nach dem Einträufeln in den Bindehautsack intraokular therapeutische Konzentrationen. Allerdings hängt das Ausmaß der Penetration von den molekularen Merkmalen und der chemischen Formel ab.

Resorption

Bei topischer Anwendung in das Auge wird Dexamethason in Kammerwasser, Hornhaut, Iris, Aderhaut, Ziliarkörper und Netzhaut resorbiert. Es kommt zu einer systemischen Resorption, die jedoch nur bei höherer Dosierung oder ausgedehnter pädiatrischer Therapie signifikant sein könnte. Bei oraler Anwendung werden bis zu 90 % des Dexamethasons resorbiert; die höchsten Plasmaspiegel werden zwischen 1 und 2 Stunden nach der Einnahme erreicht und zeigen eine große individuelle Variation.

Verteilung

Studien zur Verteilung im Gewebe zeigen eine hohe Aufnahme von Dexamethason durch Leber, Nieren und Nebennieren; das Verteilungsvolumen wird mit 0,58 l/kg angegeben. Beim Menschen werden mehr als 60 % des freien Steroids innerhalb von 24 Stunden im Urin ausgeschieden, hauptsächlich als unkonjugiertes Steroid. Dexamethason wird bis zu 77 % an Plasmaproteine,

hauptsächlich an Albumin, gebunden. Dieser prozentuale Anteil bleibt im Gegensatz zu Cortisol auch bei steigenden Steroidkonzentrationen praktisch unverändert.

Biotransformation

Dexamethason-Natriumphosphat wird im Blutkreislauf (ebenso wie in der Tränenflüssigkeit) rasch in Dexamethason umgewandelt.

Elimination

Die mittlere Plasmahalbwertszeit von Dexamethason beträgt $3,6 \pm 0,9$ h. Dexamethason scheint bei Föten und Neugeborenen schneller aus dem Kreislauf eliminiert zu werden als bei der Mutter; die Dexamethason-Plasmaspiegel von Fötus und Mutter stehen in einem Verhältnis von 0,32 : 1.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Dexamethason wurde nach lokaler Anwendung über einen Zeitraum von bis zu sechs Monaten von Labortieren (Kaninchen und Ratten) gut vertragen.

Symptome einer Dexamethason-Toxizität, die in verschiedenen Tierspezies nach oraler Verabreichung beobachtet wurden, standen mit der adrenokortikosteroiden Wirkung in Zusammenhang und umfassten Veränderungen der Hypophysen-Nebennieren-Achse und eine leichte Anämie.

In Labortieren wurden Anzeichen für eine Toxizität in Magen, Leber, Nebenniere, Hypophyse, Lunge und Milz festgestellt.

In Untersuchungen nach lokaler Anwendung waren die meisten dieser Anzeichen selten oder nicht vorhanden.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Aktuell vorliegende Daten enthalten keine Hinweise auf klinisch relevante, genotoxische Eigenschaften von Glukokortikoiden.

Reproduktionstoxizität

In Tierexperimenten wurde gezeigt, dass Kortikosteroide zu fötaler Resorption und Gaumenspalten führen. Beim Kaninchen führten Kortikosteroide zu fötaler Resorption und verschiedene Anomalien, beispielsweise von Kopf, Ohren, Extremitäten und Gaumen.

Darüber hinaus wurde über intrauterine Wachstumshemmung und Veränderungen bei der funktionalen Entwicklung des zentralen Nervensystems berichtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat
Natriumphosphat-Monohydrat (monobasisch)
Dinatriumphosphat-Dodecahydrat
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Die Einzeldosisbehältnisse müssen sofort nach dem Öffnen verwendet werden; nach der Anwendung übrig gebliebene Augentropfen sind zu entsorgen.

Sobald ein Aluminiumbeutel erstmals geöffnet wird, müssen die darin verbleibenden Einzeldosisbehältnisse innerhalb von 28 Tagen verwendet werden. Nach diesem Zeitraum sind nicht verwendete Einzeldosisbehältnisse zu entsorgen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Etacortilen 1,5 mg/ml Augentropfen, Lösung wird in Einzeldosisbehältnissen aus Polyethylen geringer Dichte (LDPE) mit 0,3 ml Augentropfen geliefert. Die Einzeldosisbehältnisse sind in versiegelten Streifen zu je 5 Stück zusammengefügt. Diese sind wiederum in einem Aluminiumbeutel und einem Umkarton verpackt.

Der Umkarton enthält 2 oder 4 Aluminiumbeutel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SIFI S.p.A.
Via Ercole Patti 36
95025 Aci Sant'Antonio (CT)
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 140380

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29/10/2020

10. STAND DER INFORMATION

11/2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten