

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dexa-Ophtal sine 1,3 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium (Ph. Eur.)
Jeder ml Lösung enthält 1,3 mg Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium (Ph. Eur.) (entspr. 1,0 mg Dexamethason).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 0,124 mg Phosphate pro Tropfen entsprechend 3,04 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Dexa-Ophtal sine ist eine klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Schwere, nicht infektiöse akute und chronische Entzündungen des äußeren und inneren Auges, wie z.B. Uveitis, Iridozyklitis, Iritis und Zyklitis, Skleritis und Episkleritis, phlyktänuläre Keratokonjunktivitis, nicht-eitrige Bindehautentzündung wie schwere allergische, katarhalische und Frühjahrs-konjunktividen. Zur postoperativen Entzündungshemmung.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Soweit nicht anders verordnet:

Anfänglich 1 oder 2 Tropfen tagsüber stündlich in den unteren Bindehautsack eintropfen. Nach Ansprechen des Präparates kann die Dosierung auf 1 bis 2 Tropfen alle 4 Stunden reduziert werden. Später genügt eine 3- bis 4-malige Anwendung täglich.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Anwendung am Auge.

Die Dauer der Therapie bestimmt der Arzt. Bei vorangegangenen Herpes simplex Anwendung nur unter strenger ärztlicher Kontrolle.

4.3 Gegenanzeigen

Dexa-Ophtal sine darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Herpes corneae superficialis,
- anderen viralen oder bakteriellen Infektionen am Auge ohne gleichzeitige antiinfektive Basistherapie,
- Augentuberkulose,
- Augenmykosen,
- Verletzungen oder ulzerösen Prozessen der Hornhaut,
- Eng- oder Weitwinkelglaukom.

Bei bestehenden Infektionen darf Dexa-Ophtal sine nur unter gleichzeitiger spezifischer antiinfektiöser Therapie angewendet werden.

Insbesondere wenn das Präparat für 10 Tage oder länger angewendet wird, sollten der Augeninnendruck und die Hornhaut in jedem Fall regelmäßig überwacht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Anwendung von Dexa-Ophtal sine sollten keine Kontaktlinsen getragen werden.

Dexamethason kann wie alle anderen Kortikoide auf Grund seines eiweißkatabolen Effektes die körpereigene Abwehr schwächen und somit auch gelegentlich eine Infektion fördern. Falls eine Infektion auftritt, sollte die Behandlung mit Dexa-Ophtal sine solange ausgesetzt werden, bis die Infektion mit spezifischer und antibiotischer Behandlung sicher abgeheilt ist, es sei denn, die entzündlichen Prozesse sind derart heftig, dass eine antiphlogistische Behandlung zwingend ist.

Cushing-Syndrom und/oder eine Nebennierensuppression können in Verbindung mit der systemischen Absorption von ophthalmischem Dexamethason nach einer intensiven oder langfristigen Behandlung von prädisponierten Patienten, einschließlich Kindern und Patienten, die mit CYP3A4-Inhibitoren (einschließlich Ritonavir und Cobicistat) behandelt wurden, auftreten. In diesen Fällen sollte die Behandlung schrittweise beendet werden.

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Corticosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellt, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z.B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Corticosteroide gemeldet wurden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Dexa-Ophtal sine und bestimmten anderen Medikamenten (insbesondere Anticholinergika, z.B. Atropin) kann zu einer zusätzlichen Augeninnendrucksteigerung führen.

Hinweis: Falls parallel weitere Arzneimittel lokal am Auge angewendet werden sollen, sollte zwischen den Anwendungen ein zeitlicher Abstand von ca. 15 min eingehalten werden. Augensalben sollten stets als Letztes angewendet werden.

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich cobicistat-haltiger Produkte ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. CYP3A4-Inhibitoren (einschließlich

Ritonavir- und Cobicistat) können die Dexamethason-Clearance verringern, was zu verstärkter Wirkung und Nebennierensuppression/Cushing-Syndrom führen kann. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Corticosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroidnebenwirkungen überwacht werden.

4.6 Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Da auch nach Anwendung von Glukokortikoiden am Auge eine relevante systemische Exposition nicht ausgeschlossen werden kann, sollte während der Schwangerschaft die Anwendung von Dexa-Ophtal sine so weit wie möglich vermieden werden. Falls die Gabe von Dexa-Ophtal sine 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 Abschnitt 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 Placenta im Allgemeinen schlechter inaktiviert als das endogene Cortisol (= Hydrokortison) 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.

Stillzeit

Glukokortikoide gehen in die Muttermilch über. Eine Schädigung des Säuglings ist bisher nicht bekannt geworden. Trotzdem sollte die Indikation in der Stillzeit streng gestellt werden. Sind aus Krankheitsgründen höhere Dosen erforderlich, sollte abgestillt werden.

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

Wie bei allen Augentropfen können aber vorübergehend verschwommenes Sehen oder andere Seheinschränkungen die Fähigkeit, am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen. Falls es unmittelbar nach dem Eintropfen zu verschwommenem Sehen kommt, dürfen Patienten nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, bis diese Beeinträchtigung abgeklungen ist.

Dexa-Ophtal sine 1,3 mg/ml Augentropfen

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

Hinweise:

Pilzinfektionen der Hornhaut können häufig gleichzeitig mit der Langzeitbehandlung lokaler Kortikosteroide auftreten, daher sollte bei persistierenden Hornhautulzerationen an die Möglichkeit einer durch das Kortison verursachten Pilzinfektion gedacht werden. Bei Verdacht sollten Proben entnommen werden.

Wenn innerhalb von 2 Tagen keine Verbesserung der Symptome eintritt, sollte darüber nachgedacht werden, ob die Therapie fortgesetzt werden soll.

Sehr selten 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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden bisher keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glukokortikoid

ATC-Code: S01BA01

Dexamethason ist ein synthetisches, fluoriertes Glukokortikoid, das in Dexa-Ophtal sine in Form des Dexamethason-21-dihydrogenphosphats eingesetzt wird. Dexamethason entfaltet seine Wirkung über eine intrazellu-

läre Bindung an den Steroidrezeptor. Dieser Dexamethason-Rezeptor-Komplex beeinflusst die im Zellkern stattfindende Transkription der DNA und die Proteinsynthese. 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 Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete) ab.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dexamethason wird nach oraler Applikation rasch und nahezu vollständig (90 %) enteral resorbiert. Die systemische Bioverfügbarkeit zeigt eine große Streubreite und liegt im Mittel bei 90 %. Nach 1–2 Stunden wird im Plasma eine maximale Plasmakonzentration erreicht. Dexamethason wird zu 66–77 % reversibel an Proteine gebunden. Nach intravenöser Verabreichung von Dexametha-

Häufigkeit System- organklasse	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>	– Sekundärinfektionen möglich, insbesondere bei Anzeichen einer chronischen Entzündung – spätere Infektion während der Behandlung sowie Maskierung bzw. Verschlimmerung einer bestehenden bakteriellen Infektion möglich (bei Fehlen adäquater antibiotischer Begleittherapie)			
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>			– allergische Reaktionen	
<u>Endokrine Erkrankungen</u>				– Cushing-Syndrom, Nebennierensuppression (siehe Abschnitt 4.4) – adrenale Suppression, Osteoporose – Bei Diabetikern Erhöhung des Blutzuckerspiegels möglich
<u>Augenerkrankungen</u>	– leichtes Augenbrennen, verlangsamte Wundheilung – nach längerer Anwendung: erhöhter Augeninnendruck, Trübung der Augenlinse	– Keratitis, Konjunktivitis, Hornhautgeschwüre, Mydriasis, Bindehautreizungen, Verlust der Akkommodation, Ptosis		– Bei Patienten mit vorbestehender, verminderter Dicke der Hornhaut oder Lederhaut erhöhte Gefahr der Perforation dieser Strukturen, verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)

sonphosphat bei der Ratte lassen sich die höchsten Konzentrationen in der Leber und Muskulatur feststellen. Das Verteilungsvolumen beim Menschen beträgt ca. 0,58 l/kg. Dexamethasonphosphat wird nach intravenöser Verabreichung rasch durch Spaltung der Esterbindung in Dexamethason umgewandelt. Bereits nach 5 Minuten sind maximale Dexamethason-Plasmaspiegel erreicht. In der Leber wird Dexamethason langsam und begrenzt metabolisiert. Beim Menschen wird über 60 % der verabreichten Dosis innerhalb von 24 Stunden über die Niere ausgeschieden. Die biologische Halbwertszeit beträgt 36–54 Stunden. Feten und Neugeborene scheinen Dexamethason schneller auszuscheiden als der Mutterorganismus, bei Untersuchungen der Dexamethason-Plasmaspiegel von Fetus und Mutter ergab sich ein Verhältnis von 0,32 : 1.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die LD₅₀ für Dexamethason beträgt nach einmaliger oraler Applikation innerhalb der ersten 7 Tage bei der Maus 16 g/kg KG und bei der Ratte über 3 g/kg KG. Nach einmaliger subkutaner Applikation beträgt die LD₅₀ bei der Maus mehr als 700 mg/kg KG und bei der Ratte etwa 120 mg/kg KG innerhalb der ersten 7 Tage. Über einen Zeitraum von 21 Tagen beobachtet, verschieben sich diese Werte in niedrigere Bereiche, was als Folge schwerer Infektionskrankheiten, verursacht durch die hormonbedingte Immunsuppression, gedeutet wird.

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur Toxizität bei wiederholter Gabe von Dexamethason zeigten typische Symptome einer Glukokortikoid-überdosierung (z.B. erhöhte Serumglukose- und Cholesterinwerte, Abnahme der Lymphozyten im peripheren Blut, Knochenmarksdepression, atrophische Veränderungen in Milz, Thymus und Nebennieren, sowie verminderte Körpergewichtszunahmen).

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Vorliegende Untersuchungsbefunde für Glukokortikoide ergeben keine Hinweise auf klinisch relevante, genotoxische Eigenschaften.

Reproduktionstoxizität

Dexamethason ruft im Tierexperiment bei Mäusen, Ratten, Hamstern, Kaninchen und Hunden Gaumenspalten und in geringem Umfang andere Fehlbildungen wie Skelettmisbildungen hervor.

Bei Ratten wurde eine Verlängerung der Gestation sowie eine erschwerte Geburt beobachtet. Darüber hinaus war die Überlebensrate, das Geburtsgewicht sowie die Gewichtszunahme der Nachkommen reduziert. Die Fertilität wurde nicht beeinträchtigt.

Tierstudien haben ebenfalls gezeigt, dass die Gabe von Glukokortikoiden in therapeutischen Dosen während der Gestation das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und/oder Stoffwechselkrankheiten im Erwachsenenalter erhöht und zu einer bleibenden Veränderung der Glukokortikoidrezeptordichte, des Neurotransmitterumsatzes und des Verhaltens beiträgt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat; Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat (Ph.Eur.); Natriumchlorid; Natriumedetat (Ph.Eur.); Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Es wurden keine Studien durchgeführt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Das Arzneimittel ist in unversehrter Verpackung 18 Monate haltbar. Es darf nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr verwendet werden (siehe Faltschachtel und Einzeldosisbehältnis).

Die Einzeldosisbehältnisse (Ein-Dosis-Ophtioten) sind jeweils nur für eine Anwendung bestimmt und nach dem Gebrauch wegzuwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Einzeldosisbehältnisse im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose, transparente Einzeldosisbehältnisse aus LDPE in 10er Streifen.

Packung mit 10 Einzeldosisbehältnissen à 0,5 ml Augentropfen

Packung mit 20 Einzeldosisbehältnissen à 0,5 ml Augentropfen

Packung mit 50 Einzeldosisbehältnissen à 0,5 ml Augentropfen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Arzneimittel sollen niemals über das Abwasser (z.B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken) entsorgt werden. Weitere Informationen finden Sie unter www.bfarm.de/arzneimittelentsorgung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Im Mitvertrieb

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

91156.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. Oktober 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. März 2019

10. STAND DER INFORMATION

10.2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

BAUSCH + LOMB

Dr. Mann Pharma

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt