

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dexa-Sine® 1 mg/ml Augentropfen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Augentropfen enthalten 1 mg Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium (Ph. Eur.), entsprechend 0,76 mg Dexamethason.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Benzalkoniumchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat (Ph. Eur.)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Kortikosteroidbehandlung von nichtinfektiösen entzündlichen Erkrankungen der Bindehaut, der Kornea und des vorderen Augenabschnittes.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Soweit nicht anders verordnet, während der ersten 2 Tage 2- bis 5-mal täglich 1 Tropfen in den Bindehautsack des erkrankten Auges eintropfen, anschließend 3-mal täglich 1 Tropfen.

Je nach Ausprägung des Krankheitsbildes und des Krankheitsverlaufs ist die Dauer der Anwendung individuell vom Arzt festzulegen, jedoch sollte die Behandlungsdauer ohne Rücksprache mit dem Arzt 2 Wochen nicht überschreiten.

Um eine Verunreinigung der Tropferspitze und der Lösung zu vermeiden, muss sorgfältig darauf geachtet werden, dass die Augenlider und die umgebenden Augenpartien oder sonstige Oberflächen nicht mit der Tropferspitze der Flasche berührt werden. Die Flasche nach Gebrauch gut verschließen.

Verschließen des Tränenkanals oder sanftes Schließen des Augenlids nach der Anwendung wird empfohlen. Dadurch können die systemische Aufnahme von Arzneimitteln, die über die Augen verabreicht werden, verringert und systemische Nebenwirkungen gemindert werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dexa-Sine Augentropfen bei Kindern ist bisher noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Anwendung am Auge.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- akute, unbehandelte bakterielle Infektionen,
- Herpes simplex-Keratitis,
- Vaccinia-, Varicella- und sonstige virale Infektionen der Kornea oder der Konjunktiva,

- Pilzkrankungen okulärer Strukturen oder unbehandelte parasitäre Augeninfektionen,
- mykobakterielle Infektionen des Auges,
- Verletzungen und ulzerösen Prozesse der Hornhaut,
- Glaukom.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Nur zur Anwendung am Auge.
- Die längere Anwendung topischer ophthalmischer Kortikosteroide kann zu okulärer Hypertension und/oder Glaukom führen, einhergehend mit einer Schädigung des Sehnervenkopfes, verminderter Sehschärfe und Gesichtsfelddefekten, sowie eine posteriore subkapsuläre Katarakt bewirken. Bei Patienten unter Kortikosteroid-Langzeittherapie sollten der intraokuläre Druck, Kornea und Linse routinemäßig und engmaschig geprüft werden. Bei pädiatrischen Patienten ist dies von besonderer Bedeutung, da das Risiko einer kortikosteroid-induzierten okulären Hypertension bei Kindern höher ist und früher auftreten kann als bei Erwachsenen. Bei prädisponierten Patienten (z. B. bei Diabetes) ist das Risiko einer kortikosteroidinduzierten Erhöhung des intraokulären Drucks und/oder einer Kataraktbildung erhöht.
- 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.
- Kortikosteroide können die Widerstandskraft gegen bakterielle, virale, fungale oder parasitäre Infektionen schwächen und diese begünstigen sowie die klinischen Anzeichen einer Infektion maskieren.
- Bei Patienten mit persistierendem Hornhautulkus sollte eine Pilzinfektion in Betracht gezogen werden. Beim Auftreten einer Pilzinfektion sollte die Kortikosteroidtherapie abgebrochen werden.
- Topische ophthalmische Kortikosteroide können die korneale Wundheilung verzögern. Auch topische NSAR sind für eine verlangsamte oder verzögerte Wundheilung bekannt. Die gleichzeitige Anwendung topischer NSAR und topischer Steroide erhöht das Potenzial für Wundheilungsprobleme.
- Bei Erkrankungen, die eine Verdünnung der Hornhaut (z. B. Keratitis) oder Sklera verursachen, kann die Anwendung topischer Kortikosteroide zur Perforation führen.
- Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese um-

fassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

- Vom Tragen von Kontaktlinsen während der Behandlung okulärer Entzündungen wird abgeraten.

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

Dexa-Sine Augentropfen enthalten Benzalkoniumchlorid

Dieses Arzneimittel enthält 0,1 mg Benzalkoniumchlorid pro 1 ml Augentropfen.

Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und kann zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Kontaktlinsen müssen vor der Anwendung dieses Arzneimittels entfernt werden und dürfen erst nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden.

Benzalkoniumchlorid kann auch Reizungen am Auge hervorrufen, insbesondere bei trockenen Augen oder Erkrankungen der Hornhaut (durchsichtige Schicht an der Vorderseite des Auges).

Dexa-Sine Augentropfen enthalten Phosphate

Dieses Arzneimittel enthält 2,52 mg Phosphate pro 1 ml Augentropfen, siehe Abschnitt 4.8.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung topischer NSAR und topischer Steroide erhöht das Potenzial für Wundheilungsprobleme. Bei Patienten, die mit Ritonavir behandelt werden, können die Plasmakonzentrationen von Dexamethason erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4).

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 von systemischen Kortikosteroid-Nebenwirkungen. In diesem Fall sollten die Patienten auf systemische Kortikosteroid-Wirkungen überwacht werden.

Zusätzliche Augeninnendrucksteigerung bei gleichzeitiger Anwendung von Dexamethason und Atropin bzw. anderen Anticholinergika, die bei entsprechender Disposition ebenfalls zu intraokularer Drucksteigerung führen können, sind nicht ausgeschlossen.

Wenn mehr als ein topisches Arzneimittel am Auge angewendet wird, sollte zwischen den Anwendungen ein Abstand von mindestens 5 Minuten liegen. Augensalben sollten als letztes angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dexa-methason bei Schwangeren vor. Eine längere oder wiederholte systemische Anwendung von Kortikosteroiden während der Schwangerschaft wurde mit einem erhöhten Risiko für intrauterine Wachstumsverzögerung und niedrigem Geburtsgewicht des Fötus sowie einem erhöhten Risiko für Bluthochdruck, vaskuläre Erkrankungen und Insulinresistenz im Erwachsenenalter in Verbindung gebracht. Die Gabe hoher systemischer Dosen von Kortikosteroiden zum Ende der Schwangerschaft erhöht zudem das Risiko der Atrophie der fötalen Nebennierenrinde.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität einschließlich oraler Spaltbildung gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Da eine relevante systemische Exposition auch nach Anwendung von Kortikosteroiden am Auge nicht ausgeschlossen werden kann, wird die Anwendung von Dexa-Sine in der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Systemisch verabreichte Kortikosteroide gehen in die Muttermilch über und können das Wachstum und die endogene Kortikosteroid-Produktion unterdrücken oder andere unerwünschte Effekte hervorrufen. Es ist nicht bekannt, ob Dexa-Sine in signifikanten Mengen in die menschliche Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu entscheiden, ob abgestillt wird oder die Behandlung mit Dexa-Sine abgebrochen bzw. darauf verzichtet wird. Dabei sollte der Nutzen des Stillens für den Säugling und der Nutzen der Behandlung der Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Systemisch verabreichte Kortikosteroide können die hormonelle Sekretion von Hypothalamus und Hypophyse, die Gametogenese in Testes bzw. Ovar und somit die Fertilität beeinflussen. Ob Dexamethason die Fertilität auch nach ophthalmologischer Anwendung beeinflusst, ist jedoch unbekannt.

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

Dexa-Sine hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Vorübergehendes Verschwommensehen und andere Seheinschränkungen können die Fähigkeit beeinträchtigen, am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen. Wenn Verschwommensehen oder Seheinschränkungen nach dem Eintropfen auftreten, dürfen Patienten nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, bis diese Beeinträchtigung abgeklungen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Prüfungen traten Augenbeschwerden als häufigste unerwünschte Reaktion auf.

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen sind in klinischen Studien mit Dexa-Sine aufgetreten und werden folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1

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.

Die folgenden weiteren Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung gemeldet. Ihre Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Siehe Tabelle 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die längere Anwendung topischer ophthalmischer Kortikosteroide kann zu erhöhtem intraokulärem Druck mit einer Schädigung des Sehnervenkopfes, verminderter Sehschärfe und Gesichtsfelddefekten führen sowie eine posteriore subkapsuläre Katarakt bewirken (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund der Kortikosteroid-Komponente besteht bei Erkrankungen, die eine Verdünnung der Hornhaut oder Sklera verursachen, ein erhöhtes Risiko einer Perfora-

tion, besonders nach längerer Anwendung (siehe Abschnitt 4.4).

Kortikosteroide können die Widerstandskraft gegen Infektionen schwächen und diese begünstigen (siehe Abschnitt 4.4).

Ohne gleichzeitige kausale Therapie können bestehende Hornhautinfektionen durch Kortikosteroidapplikation verschlimmert werden, bzw. es besteht während der Therapie die erhöhte Gefahr für eine Sekundärfunktion wie einer Pilz- (*Candida albicans*) bzw. Virusinfektion (Herpes simplex-Keratitis).

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, Abtl. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aufgrund der physiologischen Gegebenheiten am Auge (Fassungsvermögen des Bindehautsacks) ist eine Überdosierung so gut wie ausgeschlossen. Aufgrund der Eigenschaften dieses Präparates sind bei einer akuten okularen Überdosierung oder im Falle von unabsichtlichem Verschlucken des Inhalts einer Flasche keine zusätzlichen toxischen Wirkungen zu erwarten.

Eine topische Überdosis von Dexa-Sine kann mit lauwarmem Leitungswasser aus dem (den) Auge(n) gespült werden.

Tabelle 1

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich: Geschmacksstörung
Augenerkrankungen	Häufig: Augenbeschwerden Gelegentlich: Keratitis, Konjunktivitis, Trockenes Auge, Hornhautfärbung durch Vitalfarbstoff, Photophobie, Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4), Augenjucken, Fremdkörpergefühl im Auge, verstärkte Tränensekretion, anormale Sinnesempfindung des Auges, Lidrandverkrustung, Augenreizung, okuläre Hyperämie

Tabelle 2

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt: Überempfindlichkeit
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt: Adrenale Insuffizienz, Cushing-Syndrom, Nebennierensuppression (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	Nicht bekannt: Schwindelgefühl, Kopfschmerz
Augenerkrankungen	Nicht bekannt: Glaukom, ulzerative Keratitis, erhöhter intraokulärer Druck, verminderte Sehschärfe, Hornhauterosion, Ptosis, Augenschmerz, Mydriasis, Katarakt

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dexamethason
ATC-Code: S01BA01

Bei Dexamethason handelt es sich um ein in 9- α -Stellung fluoriertes, 11-Hydroxy-16-methyl-Kortikosteroid, das in Dexa-Sine Augentropfen in Form seines Phosphat-esters eingesetzt wird.

Der therapeutische Einsatz von Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium basiert auf seiner stark antiinflammatorischen Wirkung, die 25–30-mal stärker ist als die von Cortisol, während systemische Nebenwirkungen wie Natrium- und Wasserretention, Kaliumverlust und Störung des Glucosestoffwechsels im Vergleich zum Cortisol minimal sind.

Der Wirkungsmechanismus der synthetischen Steroide ist dem des Cortisols ähnlich. Sie binden sich an spezifische intrazelluläre Rezeptorproteine. Der spezifische Wirkungsmechanismus, der zur Unterdrückung inflammatorischer und allergischer Reaktionen führt, ist nicht vollständig bekannt. Hierbei scheinen eine Hemmung der Synthese spezifischer Proteine, die für chemotoxische und immunologische Reaktionen von Bedeutung sind, als auch andere Veränderungen in der Funktion der Leukozyten und Makrophagen eine Rolle zu spielen.

Topische Steroidgabe am Auge hat sich als wirkungsvoll bei der Behandlung von nicht-infektiösen entzündlichen und allergisch bedingten Erkrankungen des vorderen Augenabschnittes einschließlich der Hornhaut und der Bindehaut erwiesen. Postoperativ werden Dexamethason und andere Steroide zur Prophylaxe und Kontrolle von Entzündungen eingesetzt. Zur Behandlung von Erkrankungen des hinteren Augenabschnittes ist dagegen die systemische Gabe eines Steroids notwendig.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dexamethason wird wie andere Steroide nach oraler Gabe rasch resorbiert und hat eine biologische Halbwertszeit von etwa 190 Minuten. Die Kortikosteroide werden hauptsächlich in der Leber, aber auch in der Niere metabolisiert und mit dem Urin ausgeschieden.

Untersuchungen an Kaninchenaugen zeigen, dass durch lokale Anwendung von Dexamethasonphosphat wirksame, lokale Gewebkonzentrationen erzielt werden. Die Penetration kann allerdings durch den Zustand des Gewebes beeinflusst werden. So nimmt die Penetration am entzündeten Auge oder nach Abrasio deutlich zu.

Die Bestimmung der okulären Verfügbarkeit von Dexamethason nach topischer okulärer Instillation erfolgte an Patienten während einer Kataraktextraktion. Die maximalen Kammerwasserspiegel wurden in 2 h erreicht. Der nachfolgende Spiegelabfall erfolgte mit einer Halbwertszeit von 3 h.

Plazentagängigkeit

Dexamethason kann wie alle Kortikosteroide die Plazenta passieren. Dies bildet die Grundlage der prophylaktischen Kortiko-

steroidgabe an Schwangere bei drohender Frühgeburt zur Förderung der Lungenreife.

Übergang in die Muttermilch

Zu Dexamethason liegen keine Daten vor. Kortikosteroide gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Die Belastung des Säuglings wird dabei in der Regel weniger als 1/100 der systemisch bei der stillenden Mutter zur Verfügung stehenden Dosis betragen. Trotzdem sollte bei Anwendung höherer Dosen oder bei einer Langzeitbehandlung abgestillt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zum akuten toxischen Potenzial von Dexamethason lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren von Dexa-Sine Augentropfen für den Menschen erkennen. Untersuchungen zur Toxizität mit wiederholter Gabe von Dexamethason zeigten typische Symptome einer Kortikosteroid-überdosierung (z. B. erhöhte Serumglukose und Cholesterinwerte, Abnahme der Lymphozyten im peripheren Blut, Knochenmarksdepression, atrophische Veränderungen in Milz, Thymus und Nebenniere sowie verminderte Körpergewichtszunahmen). Vorliegende Untersuchungsbefunde für Kortikosteroide ergeben keine Hinweise auf klinisch relevante, genotoxische Eigenschaften. Langzeituntersuchungen auf ein tumor-erzeugendes Potenzial liegen nicht vor.

In Studien zur Reproduktionstoxizität induzierte Dexamethason bei Mäusen, Ratten, Hamstern, Kaninchen und Hunden Gaumenspalten und in geringerem Umfang andere Fehlbildungen. Aufgrund geringer Fallzahlen beim Menschen kann ein Risiko während der klinischen Anwendung nicht ausgeschlossen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid
Natriumedetat (Ph. Eur.)
Povidon K25
Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat (Ph. Eur.)
Natriumchlorid
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Für Informationen zur Anwendung dieses Präparates während des Tragens von Kontaktlinsen siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate.
Nach dem ersten Öffnen der Flasche nicht länger als 4 Wochen verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Drop-Tainer® mit 5 ml Augentropfen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Immedica Pharma AB
SE-113 63 Stockholm
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER

12339.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. Juli 1993
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. Mai 2009

10. STAND DER INFORMATION

20/02/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig