

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Etacortilen 1,5 mg/ml oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 1,5 mg dexamethasonnatriumfosfaat.
Elke verpakking van 0,3 ml voor eenmalig gebruik bevat 8,3 druppels van 36 microliter.
Elke druppel bevat 54 microgramdexamethasonnatriumfosfaat.

Hulpstoffen met bekend effect:

1 ml oplossing bevat 1,465 mg monobasisch natriumfosfaatmonohydraat en 10 mg dinatriumfosfaatdodecahydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing

Heldere en kleurloze oplossing die vrijwel geen deeltjes bevat.

pH: 6,7-7,7

Osmolaliteit: 0,270-0,320 Osmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Etacortilen is geïndiceerd voor de behandeling van op steroïden reagerende, niet-infectieuze ontstekingsaandoeningen van het voorste oogsegment.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis is drie tot vier keer per dag één druppel Etacortilen in de conjunctivale zak. De dosis kan worden aangepast volgens de klinische vereisten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld bij pediatrische patiënten. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Een langdurige continue behandeling met corticosteroiden moet worden vermeden vanwege mogelijke bijniersuppressie (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Alleen voor oculair gebruik. De oplossing uit één individuele verpakking voor eenmalig gebruik moet onmiddellijk na opening voor toediening in het (de) aangedane oog (ogen) worden gebruikt.

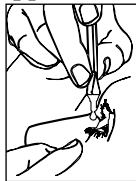
- 1) Was de handen zorgvuldig voordat u de oogdruppels in de ogen doet.
- 2) Controleer of de verpakking voor eenmalig gebruik intact is.
- 3) Maak de verpakking voor eenmalig gebruik los van de strip.



- 4) Open de verpakking door het lipje van de eenheidsverpakking te draaien zonder er aan te trekken.



- 5) Ga zitten of liggen, kantel het hoofd naar achteren en kijk omhoog. Trek het onderste ooglid met uw duim en wijsvinger langzaam en voorzichtig naar beneden.
- 6) De tip van de verpakking voor eenmalig gebruik mag het oog of de oogleden, of enig ander oppervlak, niet aanraken om mogelijke contaminatie te vermijden



Aangezien de steriliteit niet kan worden gehandhaafd nadat de afzonderlijke verpakking voor eenmalig gebruik is geopend, moet na toediening alle resterende inhoud worden weggegooid.

Nasolacrimale occlusie door compressie van de traanbuisjes kan de systemische absorptie verminderen (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Etacortilen is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- intraoculaire hypertensie
- herpes simplex
- virale infecties van de cornea in ulceratief stadium
- conjunctivitis met ulceratieve keratitis, vroeg stadium (fluoresceïnetest +)
- tuberculose en mycose van het oog
- acute purulente oftalmieën
- purulente conjunctivitis
- purulente herpetische blefaritis
- hordeolum
- laesies en abrasie van de cornea

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Langdurig gebruik van corticosteroïden kan leiden tot een stijging van de intraoculaire druk. Daarom wordt aanbevolen de intraoculaire druk te monitoren als corticosteroïden gedurende twee weken of langer worden gebruikt. Dit is vooral belangrijk bij pediatrische patiënten, aangezien het risico op oculaire hypertensie veroorzaakt door corticosteroïden mogelijk groter is bij kinderen en eerder kan optreden dan bij volwassenen. Het is bekend dat langdurig gebruik (1-4 jaar) van oftalmische corticosteroïden, in het bijzonder bij hoge doses, evenals individuele gevoeligheid, kristallijne opacificatie (posteriore capsulaire opacificatie) veroorzaken.

Bijzondere aandacht moet worden besteed aan aandoeningen die verband houden met het dunner worden van de cornea.

Lokale toediening van corticosteroiden bij patiënten met conjunctivitis als gevolg van een bacteriële, virale of schimmelinfectie kan tekenen van progressie van de infectie maskeren.

Bij virale infecties kan het gebruik van steroïden leiden tot verergering/exacerbatie van de aandoening, wat kan leiden tot onomkeerbare opacificatie van de cornea (zie rubriek 4.3).

Het product wordt niet aanbevolen voor de behandeling van herpetische keratitis, maar kan indien nodig worden gebruikt onder nauwgezet toezicht van een arts. Het gebruik van steroïden kan leiden tot vertraagde wondgenezing van beschadigd weefsel en tot een toename van de incidentie en verspreiding van infecties.

Het cushingsyndroom en/of bijniersuppressie als gevolg van systemische absorptie van dexamethason voor oculair gebruik kunnen optreden na intensieve of langdurige continue behandeling van patiënten die daarvoor gevoelig zijn, waaronder kinderen en patiënten die worden behandeld met CYP3A4-remmers (waaronder ritonavir en cobicistat). In die gevallen moet de behandeling geleidelijk aan worden afgebouwd (zie rubriek 4.5).

Etacortilen wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Contactlenzen mogen niet worden gedragen tijdens behandeling met corticosteroidenoogdruppels vanwege een verhoogd risico op infectie.

De systemische absorptie kan verminderd zijn door gedurende een minuut de traanzak ter hoogte van de mediale canthus dicht te drukken tijdens en na de instillatie van de druppels. Hierdoor wordt de passage van de druppels via de ductus nasolacimalis naar het brede absorptiegebied van het nasale en faryngeale slijmvlies geblokkeerd.

Visusstoornissen

De kans bestaat dat visusstoornissen worden gemeld met gebruik van systemische en topische corticosteroiden. Als een patiënt symptomen vertoont zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient overwogen te worden de patiënt door te verwijzen naar een oogarts voor evaluatie van mogelijke oorzaken zoals cataract, glaucoom of zeldzame aandoeningen zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroiden.

Dit geneesmiddel bevat 0,13 mg fosfaat in elke druppel, wat overeenkomt met 3,66 mg/ml (zie rubriek 4.5).

Pediatrie patiënten

Bij kinderen mag het product uitsluitend worden toegediend nadat de voordelen en risico's zorgvuldig zijn afgewogen en onder strikt medisch toezicht.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Als meerdere oftalmische producten moeten worden gebruikt, moeten patiënten worden geïnformeerd dat de instillaties moeten worden gespreid met een tussenperiode van 5 minuten en dat zalven als laatste moeten worden gebruikt.

Het risico op verhoogde intraoculaire druk als gevolg van langdurige behandeling met corticosteroiden is mogelijk groter bij gelijktijdig gebruik van anticholinergica, met name atropine en verwante stoffen, bij patiënten die gevoelig zijn voor acuut gesloten-kamerhoek (zie rubriek 4.4).

Het risico op corneaneerslag of opaciteit van de cornea kan groter zijn bij patiënten met een aangetaste cornea die meerdere geneesmiddelen gebruiken, waaronder andere oftalmische geneesmiddelen die fosfaat bevatten (zie rubriek 4.4).

Na gebruik van dexamethasonnatriumfosfaat 1,5 mg/ml in het oog zijn de volgende geneesmiddelinteracties mogelijk, hoewel de kans klein is dat ze klinisch betekenisvol zijn:

- Door fenytoïne, fenobarbital en andere sedatieve hypnotica, efedrine en rifampicine kan de therapeutische werkzaamheid van dexamethason verminderd zijn.
- Dexamethason kan het therapeutische effect van anticholinesterases en antivirale medicatie verminderen
- Glucocorticoïden kunnen leiden tot een grotere behoefte aan salicylaten, omdat de klaring van salicylaat in plasma toegenomen is.

CYP3A4-remmers (waaronder ritonavir en cobicistat) kunnen leiden tot een afname van de klaring van dexamethason, wat leidt tot een toegenomen effect en bijniersuppressie/cushingsyndroom. De combinatie moet worden vermeden, tenzij het voordeel opweegt tegen het verhoogde risico op bijwerkingen van systemische corticosteroïden; in dat geval moeten patiënten worden gemonitord voor bijwerkingen van systemische corticosteroïden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Topisch aangebrachte steroïden kunnen systemisch worden geabsorbeerd en het is gebleken dat ze bij drachtige dieren afwijkingen veroorzaken in de ontwikkeling van de foetus. Hoewel niet is vastgesteld dat deze bevinding relevant is voor de mens, moet het gebruik van dexamethasonnatriumfosfaat 1,5 mg/ml oogdruppels, oplossing tijdens de zwangerschap worden vermeden.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Het gebruik van Etacortilen oogdruppels, oplossing wordt niet aanbevolen tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over mogelijke effecten van dexamethasonnatriumfosfaat 1,5 mg/ml oogdruppels op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De instillatie van Etacortilen kan tijdelijk leiden tot wazig zien. Patiënten moeten worden geadviseerd dat ze geen voertuig mogen besturen en geen machines mogen bedienen totdat het gezichtsvermogen weer helder is.

4.8 Bijwerkingen

Mogelijke bijwerkingen als gevolg van corticosteroïden zijn de volgende:

Endocriene aandoeningen

Frequentie niet bekend:

- cushingsyndroom, bijniersuppressie* (zie rubriek 4.4).

Oogaandoeningen

Zeer vaak (> 1/10):

- verhoogde intraoculaire druk*.

Vaak ($\geq 1/100$, < 1/10):

- oog pruritus;
- abnormaal gevoel in het oog*.

Soms ($\geq 1/1.000$, < 1/100):

- vorming van subcapsulair cataract*;
- vertraagde wondgenezing.

Zeer zelden (< 1/10.000, met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen):

- open oogbol letsel*;
- cornealcalcificatie*.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms ($\geq 1/1.000$, < 1/100):

- verergering/exacerbatie van herpes simplex of schimmelinfecties;

In alle bovenstaande gevallen moeten patiënten stoppen met het gebruik van de oogdruppels en starten met een passende behandeling.

* Zie beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Een verhoging van de intraoculaire druk (IOD), glaucoom en cataract kunnen voorkomen. Langdurige behandeling met corticosteroiden kan leiden tot oculaire hypertensie/glaucoom (met name bij patiënten met eerdere IOD die werd veroorzaakt door steroiden of bij reeds bestaande hoge IOD of glaucoom) en ook tot vorming van cataract. Met name kinderen en oudere patiënten kunnen gevoelig zijn voor een stijging van de IOD als gevolg van steroiden (zie rubriek 4.4).

Doorgaans werd een stijging van de intraoculaire druk als gevolg van een topische behandeling met corticosteroiden waargenomen binnen 2 weken van de behandeling (zie rubriek 4.4.).

Ook diabetici zijn na topische toediening van steroiden vatbaarder voor het ontwikkelen van subcapsulaire cataracten.

Ongemak, irritatie, een branderig, stekend, jeukend gevoel, en wazig zien kunnen vaak onmiddellijk na instillatie voorkomen. Deze voorvallen zijn doorgaans licht en tijdelijk van aard en hebben geen gevolgen.

Bij aandoeningen die leiden tot het dunner worden van de cornea kan het topisch gebruik van steroiden in sommige gevallen leiden tot perforatie (zie rubriek 4.4).

Depressie van de bijnierfunctie als gevolg van systemische absorptie van het product kan voorkomen wanneer de instillaties worden toegediend met een frequent doseringsschema (zie ook rubrieken 4.2 en 4.4).

In zeer zeldzame gevallen is als gevolg van het gebruik van oogdruppels die fosfaat bevatten bij sommige patiënten met aanzienlijk beschadigde cornea's cornealcalcificatie gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Gevalen van overdosering zijn nooit gemeld.

In geval van plaatselijke overdosering, grondig spoelen.

Bij langdurige irritatie of ongewenst oogcontact moeten de ogen met warm water worden gespoeld.

De symptomatologie als gevolg van accidentele inname is niet bekend. Net als bij andere corticosteroiden kan de arts echter maagspoeling of braken overwegen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ontstekingsremmende middelen, enkelvoudige corticosteroiden, ATC-code: S01BA01

Werkingsmechanisme

Dexamethasonnatriumfosfaat is een corticosteroïde met een krachtige anti-inflammatoire werking, 25 maal krachtiger dan die van hydrocortison. Zoals bij alle corticosteroïden vindt de werking ervan hoofdzakelijk plaats met een remmend effect op het vrijkomen van arachidonzuur dat de voorloper is van de belangrijkste mediators bij een ontsteking: prostaglandines en leukotriënen. Dexamethason induceert de synthese van een eiwit, lipomoduline, dat op zijn beurt de werking remt van het enzym dat verantwoordelijk is voor het vrijkomen van arachidonzuur: fosfolipase A2.

Van corticosteroïden wordt verondersteld dat de werking ervan plaatsvindt door inductie van vasculaire endotheliale adhesiemoleculen, cyclo-oxygenase 1 of 2 (COX-1 of -2), en expressie van cytokine. Dit leidt tot een afgenomen expressie van pro-inflammatoire mediators en suppressie van circulerende leukocyten die hechten aan het vasculaire endotheel, en de migratie ervan in ontstoken oogweefsels.

Dexamethason is een corticosteroïde met een aanzienlijk krachtigere anti-inflammatoire werking en minimale mineralocorticoïde werking vergeleken met andere steroïden, en daardoor een van de krachtigste ontstekingsremmende middelen die beschikbaar zijn.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Doorgaans bereiken corticosteroïden intraoculaire therapeutische concentraties na instillatie in de conjunctivale zak. De mate van penetratie hangt echter af van moleculaire kenmerken en de chemische vorm.

Absorptie

Wanneer dexamethason topisch wordt toegediend in het oog, wordt het geabsorbeerd in het kamervocht, de cornea, de iris, de choroidea, het corpus ciliare en de retina. Er vindt systemische absorptie plaats, maar die is mogelijk slechts significant bij hogere doseringen of bij voortgezette pediatrische behandeling. Tot 90% van dexamethason wordt geabsorbeerd wanneer het via de mond wordt gegeven; piekplasmawaarden worden bereikt tussen 1 en 2 uur na inname en vertonen sterke individuele variaties.

Distributie

Onderzoek naar distributie in weefsels bij dieren tonen een grote opname van dexamethason door de lever, nieren en bijniere; een distributievolume is vastgelegd op 0,58 l/kg. Bij de mens wordt meer dan 60% van circulerende steroïden binnen 24 uur uitgescheiden in de urine, grotendeels als ongeconjugerd steroïde. Tot 77% van dexamethason wordt aan plasma-eiwitten gebonden, hoofdzakelijk albumine. In tegenstelling tot cortisol blijft dit percentage vrijwel ongewijzigd wanneer steroïdenconcentraties stijgen.

Biotransformatie

Dexamethason-natriumfosfaat wordt in de bloedsomloop (en in de traan) snel omgezet in dexamethason.

Eliminatie

De gemiddelde plasmahalfwaardetijd van dexamethason bedraagt $3,6 \pm 0,9$ uur. Dexamethason blijkt ook sneller uit de bloedsomloop van de foetus en pasgeborene te worden geklaard dan bij de moeder; plasmawaarden van dexamethason bij de foetus en de moeder zijn waargenomen in een verhouding

van 0,32:1.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het is aangetoond dat dexamethason na lokale toediening gedurende maximaal zes maanden goed wordt verdragen door laboratoriumdieren (konijnen en ratten).

De symptomen van toxiciteit van dexamethason die na orale toediening bij diverse diersoorten zijn waargenomen, houden verband met de adrenocorticosteroïde effecten en omvatten de wijziging van de bijnier-hypofyse-as en lichte anemie.

Tekenen van toxiciteit zijn waargenomen in de maag, lever, bijnieren en hypofyse, longen en milt van laboratoriumdieren.

In onderzoek dat is uitgevoerd na lokale toediening, waren de meeste van deze aandoeningen afwezig of kwamen ze zelden voor.

Mutageen en tumorigeen potentieel

De huidige bevindingen duiden niet op klinisch relevante genotoxische eigenschappen van glucocorticoïden.

Reproductietoxiciteit

Bij dierexperimenten bleken corticosteroïden te leiden tot foetale resorptie en gespleten verhemelte.

Bij konijnen leidden corticosteroïden tot foetale resorptie en meerdere afwijkingen van kop, oren, ledematen en verhemelte.

Bovendien zijn intra-uteriene groeivertraging en wijzigingen in de functionele ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel gemeld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcitraat

Monobasisch natriumfosfaat (monohydraat)

Dinatriumfosfaatdodecahydraat

Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

De verpakkingen voor eenmalig gebruik moeten onmiddellijk na opening worden gebruikt; alle resterende inhoud moet worden weggegooid.

Na opening van het aluminium sachet moeten de verpakkingen voor eenmalig gebruik die in het sachet reteren binnen 28 dagen worden gebruikt; na die periode moeten de ongebruikte verpakkingen voor eenmalig gebruik worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Etacortilen 1,5 mg/ml oogdruppels, oplossing is verpakt in verpakkingen van lagedichtheidpolyethyleen (LDPE) voor eenmalig gebruik met 0,3 ml oogdruppels. De verpakkingen voor eenmalig gebruik zijn gegoten in een strip van 5 verzegelde eenheden, die op hun beurt zijn gewikkeld in een aluminium sachet en verpakt in een kartonnen doos. De kartonnen doos bevat 2 of 4 aluminium sachets.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 126062

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 augustus 2020
Datum van laatste verlenging: 21 augustus 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 5 augustus 2024