Yellox 0,9 mg/ml-Augentropfen Lösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Lösung enthält 0,9 mg Bromfenac (als Bromfenac-Natrium 1,5 H2O).
Ein Tropfen enthält etwa 33 Mikrogramm Bromfenac.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jeder ml Lösung enthält 50 Mikrogramm Benzalkoniumchlorid.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Augentropfen, Lösung.
Klare gelbe Lösung.
pH: 8,1-8,5; Osmolalität: 270-330 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Yellox wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von postoperativen Augenentzündungen nach Kataraktextraktion.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Anwendung bei Erwachsenen, einschließlich älterer Patienten

Die Dosis beträgt zweimal täglich ein Tropfen Yellox in das(die) betroffene(n) Auge(n), beginnend am Tag nach der Kataraktoperation und fortlaufend während der ersten 2 Wochen der postoperativen Phase.
Die Dauer der Behandlung sollte 2 Wochen nicht überschreiten, da über diesen Zeitraum hinaus keine Sicherheitsdaten vorliegen.

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Yellox wurde nicht bei Patienten mit Lebererkrankungen oder mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.
Wird mehr als ein topisches Arzneimittel am Auge angewendet, sollte jedes im Abstand von mindestens 5 Minuten angewendet werden.
Um eine Kontamination von Tropferspitze und Lösung zu vermeiden, ist sorgfältig darauf zu achten, die Tropferspitze der Flasche nicht mit den Augenlidern, der Augenumgebung oder anderen Oberflächen in Berührung zu bringen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Bromfenac, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder andere nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs).
Yellox darf nicht angewendet werden bei Patienten, bei denen durch Acetylsalicylsäure oder andere Arzneimittel mit hemmender Wirkung auf die Prostaglandinsynthetase Asthmaanfälle, Urtikaria oder eine akute Rhinitis hervorgerufen wurden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alle topischen NSAIDs können wie topische Kortikosteroide die Heilung verlangsamen bzw. verzögern. Die gleichzeitige Anwendung von NSAIDs und topischen Steroiden kann das Potenzial für Heilungsstörungen erhöhen.

Kreuzsensibilität

Es besteht das Potenzial für eine Kreuzsensibilität gegenüber Acetylsalicylsäure, Phenylessigsäurederivaten und anderen NSAIDs. Deshalb ist eine Behandlung von Personen, die früher auf diese Arzneimittel empfindlich reagiert haben, zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.3).

Empfindliche Personen

Bei empfindlichen Patienten kann die kontinuierliche Anwendung topischer NSAIDs einschließlich Bromfenac zu Epithelschäden sowie zur Verdünnung, Erosion, Ulzeration oder Perforation der Hornhaut führen. Diese Ereignisse können das Sehvermögen gefährden. Patienten mit Anzeichen einer Schädigung des Hornhautepithels sollten die Anwendung von topischen NSAIDs umgehend abbrechen und engmaschig auf den Zustand der Hornhaut überwacht werden. Bei Risikopatienten kann folglich auch die gleichzeitige Anwendung von ophthalmischen Kortikosteroiden mit NSAIDs das Risiko für korneale Nebenwirkungen erhöhen.

Erfahrungen nach Markteinführung

Erfahrungen mit topischen NSAIDs nach der Markteinführung lassen darauf schließen, dass bei Patienten mit komplizierten Augenoperationen, Hornhautdenervation, Epitheldefekten der Hornhaut, Diabetes mellitus, Erkrankungen der Augenoberfläche, z.B. trockenes Auge, rheumatoider Arthritis oder mit wiederholten chirurgischen Eingriffen am Auge innerhalb kurzer Zeit möglicherweise ein erhöhtes Risiko für korneale Nebenwirkungen besteht, die das Augenlicht bedrohen können. Topische NSAIDs sollten bei diesen Patienten

mit Vorsicht angewendet werden.
Es wurde berichtet, dass ophthalmische NSAIDs im Zusammenhang mit Augenoperationen verstärkte Blutungen des okulären Gewebes (einschließlich Hyphäma) verursachen können. Yellox sollte daher bei Patienten mit bekannter Blutungsneigung oder bei Patienten, die andere Arzneimittel mit potenzieller Verlängerung der Blutungszeit erhalten, mit Vorsicht eingesetzt werden.
In seltenen Fällen wurde nach dem Absetzen von Yellox ein Wiederaufflammen von Entzündungsreaktionen beobachtet, z.B. in Form eines Maculaödems, infolge einer Kataraktoperation.

Augeninfektion

Eine akute Augeninfektion kann durch die topische Anwendung von Antiphlogistika maskiert werden.

Tragen von Kontaktlinsen

Das Tragen von Kontaktlinsen in der postoperativen Phase einer Kataraktoperation wird allgemein nicht empfohlen. Deshalb sollten die Patienten angewiesen werden, während der Behandlung mit Yellox keine Kontaktlinsen zu tragen.

Sonstige Bestandteile

Da Yellox Benzalkoniumchlorid enthält, ist bei häufiger oder langfristiger Anwendung eine engmaschige Überwachung erforderlich.
Benzalkoniumchlorid kann zur Verfärbung weicher Kontaktlinsen führen. Der Kontakt mit weichen Kontaktlinsen ist zu vermeiden.
Es liegen Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid Irritationen am Auge sowie punktförmige und/oder toxische ulzerative Keratopathien verursacht.
Yellox enthält Natriumsulfit, das bei empfindlichen Patienten allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Symptome sowie lebensbedrohliche oder weniger schwere Asthmaanfälle auslösen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Es gab keine Berichte über Wechselwirkungen mit antibiotischen Augentropfen, die im Rahmen von Operationen angewendet wurden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Anwendung von Bromfenac bei schwangeren Frauen liegen keine hinreichenden Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Da die systemische Exposition bei nicht schwangeren Frauen nach der Behandlung mit Yellox vernachlässigbar ist, kann das Risiko in der Schwangerschaft als gering erachtet werden.
Wegen der bekannten Wirkungen von die Prostaglandinbiosynthese hemmenden Arzneimitteln auf das fetale Herz-Kreislauf-System (Verschluss des Ductus arteriosus) soll jedoch die Anwendung von Yellox im dritten Schwangerschaftstrimester vermieden werden. Allgemein wird die Anwendung von Yellox in der Schwangerschaft nicht empfohlen, außer wenn der Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bromfenac oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Bromfenac nach sehr hohen oralen Dosen in die Milch von Ratten ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.3). Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Säuglinge sind nicht zu erwarten, da die systemische Exposition stillender Frauen gegenüber Bromfenac vernachlässigbar ist. Yellox kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen von Bromfenac auf die Fertilität beobachtet. Außerdem ist die systemische Exposition gegenüber Bromfenac vernachlässigbar. Aus diesem Grund sind keine Schwangerschaftstests oder kontrazeptive Maßnahmen erforderlich.

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

Yellox hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Instillation von Yellox kann zu einem vorübergehenden Verschwommensehen führen. Kommt es nach der Instillation zu Verschwommensehen, ist dem Patienten anzuraten das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen zu unterlassen, bis die Sicht wieder klar ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Gemäß der verfügbaren klinischen Daten hatten insgesamt 3,4 % der Patienten eine oder mehrere Nebenwirkungen. Die häufigsten bzw. wichtigsten Nebenwirkungen in den gepoolten Studien waren abnormes Gefühl im Auge (0,5 %), Hornhauterosion (leicht oder mittelschwer) (0,4 %), Augenjucken (0,4 %), Augenschmerzen (0,3 %) und Augenrötung (0,3 %). Unerwünschte Reaktionen der Hornhaut wurden nur bei der japanischen Population beobachtet. Die Nebenwirkungen führten selten zum Therapieabbruch, d.h., insgesamt brachen in den Studien nur 8 (0,8 %) Patienten die Behandlung wegen einer Nebenwirkung ab. Davon hatten 3 (0,3 %) Patienten eine leichte Hornhauterosion, 2 (0,2 %) Patienten ein Augenlidödem und je 1 Patient (0,1 %) ein abnormes Gefühl im Auge, ein Hornhautödem oder Augenjucken.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde 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). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.
Die folgende Tabelle gibt die Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit an.

Systemorganklasse gemäß MedDRA	***Häufigkeit***	***Nebenwirkungen***
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Verminderte Sehschärfe Hämorrhagische Retinopathie Hornhautepitheldefekt** Hornhauterosion (leicht oder mittelschwer) Störung des Hornhautepithels Hornhautödem Retinaexsudate Augenschmerzen Augenlidblutung Verschwommensehen Photophobie Augenlidödem Augenabsonderung Augenjucken Augenreizung Augenrötung Konjunktivale Hyperämie Abnormes Gefühl im Auge Augenbeschwerden
	Selten	Hornhautperforation* Hornhautulkus* Hornhauterosion, schwer* Skleromalazie* Hornhautinfiltrate*
		Hornhautstörung* Hornhautnarbe*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Epistaxis Husten Nebenhöhlenausfluss
	Selten	Asthma*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Gesichtsschwellung

*− Schwerwiegende Fallberichte aus Erfahrungen mit mehr als 20 Millionen Patienten nach Markteinführung
**− Beobachtet bei viermal täglicher Gabe

Patienten mit Anzeichen einer Schädigung des Hornhautepithels müssen angewiesen werden die Anwendung von Yellox umgehend abzubrechen und engmaschig auf den Zustand der Hornhaut überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 in Anhang V aufgeführte das nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer 4-mal täglichen Anwendung von 2 Tropfen einer 2 mg/ml Lösung über einen Zeitraum von 28 Tagen hinweg, wurden keine ungewöhnlichen oder klinisch bedeutsamen unerwünschten Reaktionen berichtet. Die versehentliche Anwendung von mehr als einem Tropfen sollte nicht zu einer erhöhten topischen Exposition führen, da das überschüssige Volumen auf Grund der begrenzten Kapazität des Bindehautsackes aus dem Auge ablaufen wird.
Es gibt praktisch kein Risiko von Nebenwirkungen durch versehentliche orale Aufnahme. Das Verschlucken des Inhaltes einer 5 ml Flasche entspricht einer oralen Dosis von weniger als 5mg Bromfenac, welches 30 mal weniger ist als die tägliche Dosis einer früher verwendeten oralen Bromfenac Formulierung.
Wird Yellox versehentlich geschluckt, sollte Flüssigkeit getrunken werden, um das Arzneimittel zu verdünnen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmologika, nichtsteroidale Antiphlogistika

ATC-Code: S01BC11

Wirkmechanismus

Bromfenac ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum (NSAID), dessen entzündungshemmende Wirkung auf seine Fähigkeit zurückgeführt wird, die Prostaglandinsynthese durch Hemmung primär der Cyclooxygenase 2 (COX-2) zu blockieren. Cyclooxygenase 1 (COX-1) wird nur in geringem Ausmaß gehemmt.

In vitro hemmte Bromfenac die Synthese der Prostaglandine in Iris und Ziliarkörper des Kaninchens. Die IC_{50}-Werte waren bei Bromfenac niedriger (1,1 µM) als bei Indometacin (4,2 µM) und Pranoprofen (11,9 µM).

In einem experimentellen Uveitismodell am Kaninchen hemmte Bromfenac in Konzentrationen von 0,02 %, 0,05 %, 0,1 % und 0,2 % fast alle Zeichen der Augenentzündung.

Klinische Wirksamkeit

Zur Beurteilung der klinischen Sicherheit und Wirksamkeit von zweimal täglich angewendetem Yellox bei der Behandlung der postoperativen Entzündung von Patienten nach Kataraktoperation wurden zwei multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-II-Parallelgruppenstudien in Japan und zwei multizentrische, randomisierte (2:1), doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Parallelgruppenstudien in den USA durchgeführt. In diesen Studien wurde die Behandlung mit der Studiensubstanz etwa 24 Stunden nach der Kataraktoperation begonnen und für bis zu 14 Tage fortgesetzt. Die therapeutische Wirkung wurde bis zu 29 Tage beurteilt.

Am Tag 15 der Studie war die Augenentzündung bei einem signifikant größeren Anteil der Patienten in der Yellox-Gruppe als in der Placebo-Gruppe (64,0 % vs. 43,3 %; $p<0,0001$) vollständig zurückgegangen. In den ersten 2 Wochen nach der Operation wurden unter Yellox signifikant weniger Vorderkammerzellen und Flare (85,1 % der Patienten mit einem Flare-Score ≤1) beobachtet als unter Placebo (52 %). Der Unterschied in der Rate des Rückgangs der Entzündung zeigte sich bereits am 3. Tag.

In einer großen, gut kontrollierten, in Japan durchgeführten Studie wurde nachgewiesen, dass Yellox ebenso wirksam ist wie eine ophthalmische Lösung mit Pranoprofen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Yellox eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei postoperativen Augenentzündungen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bromfenac durchdringt die Hornhaut von Kataraktpatienten effizient: Eine Einzeldosis führte 150-180 Minuten nach der Gabe zu einer mittleren Spitzenkonzentration im Kammerwasser von 79±68 ng/ml. Die Konzentration blieb für 12 Stunden im Kammerwasser erhalten und bis zu 24 Stunden nach der Gabe waren in den wesentlichen Augengeweben einschließlich der Retina noch Werte messbar. Nach zweimal täglicher Gabe von Bromfenac Augentropfen waren im Plasma keine Konzentrationen quantifizierbar.

Verteilung

Bromfenac wird stark an Plasmaproteine gebunden. *In vitro* waren 99,8 % an Proteine im Humanplasma gebunden.

Eine biologisch relevante Melaninbindung wurde *in vitro* nicht beobachtet.

Studien an Kaninchen mit radioaktiv markiertem Bromfenac haben gezeigt, dass die höchsten Konzentrationen nach topischer Anwendung in der Hornhaut beobachtet werden, gefolgt von Bindehaut und Kammerwasser. In Linse und Glaskörper wurden nur geringe Konzentrationen festgestellt.

Biotransformation

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Bromfenac hauptsächlich durch das Enzym CYP2C9 metabolisiert wird, das weder in Iris und Ziliarkörper noch in Retina und Chorioidea vorhanden ist und dessen Konzentration in der Hornhaut nur 1 % im Vergleich zur entsprechenden hepatischen Konzentration beträgt.

Bei oral behandelten Menschen ist die unveränderte Muttersubstanz die Hauptkomponente im Plasma. Es wurden mehrere konjugierte und nicht konjugierte Metaboliten identifiziert, von denen das zyklische Amid der Hauptmetabolit im Urin ist.

Elimination

Nach Anwendung am Auge beträgt die Halbwertszeit von Bromfenac im Kammerwasser 1,4 Stunden, was auf eine rasche Elimination hinweist.

Nach oraler Gabe von ^{14C}Bromfenac an gesunde Probanden wurde festgestellt, dass die Ausscheidung der radioaktiven Substanz hauptsächlich, d. h. zu etwa 82 % über den Urin erfolgte und die fäkale Ausscheidung etwa 13 % der Dosis ausmachte.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Bei Ratten verursachten jedoch orale Dosen von 0,9 mg/kg/Tag (das 900-Fache der empfohlenen ophthalmischen Dosis) embryo-fetale Letalität, erhöhte neonatale Mortalität und reduziertes postnatales Wachstum. Bei trächtigen Kaninchen, die oral mit 7,5 mg/kg/Tag (das 7500-Fache der

empfohlenen ophthalmischen Dosis) behandelt wurden, kam es zu einem erhöhten post-implantären Verlust (siehe Abschnitt 4.6).
Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Bromfenac bei oraler Gabe in Dosen von 2,35 mg/kg, was dem 2350-Fachen der empfohlenen ophthalmischen Dosis entspricht, in die Muttermilch ausgeschieden wird. Nach Verabreichung am Auge war Bromfenac jedoch nicht im Plasma nachweisbar (siehe Abschnitt 5.2).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Borsäure
Natriumtetraborat 10 H_2O
Natriumsulfit (E221)
Tyloxapol
Povidon (K30)
Benzalkoniumchlorid Natriumedetat (Ph.Eur.)
Wasser für Injektionszwecke
Natriumhydroxid (zur pH-Wert Anpassung)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nach Anbruch: 4 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Die Patienten sind anzuweisen die Flasche bei Nichtgebrauch fest verschlossen zu halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Lösung in einer FDrückflasche aus Polyethylen mit einer Tropferspitze und einem Schraubverschluss aus Polyethylen.
Packung mit 1 Flasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praha 7
Tschechische Republik
Email: czech.info@valeant.com

8. Zulassungsnummer

EU/1/11/692/001

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

18. Mai 2011

10. Stand der Information

Jänner 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.