

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Yellox 0,9 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Lösung enthält 0,9 mg Bromfenac (als Natrium-Sesquihydrat).

Ein Tropfen enthält etwa 33 Mikrogramm Bromfenac.

Sonstiger Bestandteil:

Jeder ml Lösung enthält 50 Mikrogramm Benzalkoniumchlorid.

Die 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**

Behandlung der postoperativen Augenentzündung nach Kataraktextraktion bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der AnwendungDosierung

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.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Yellox bei Kindern und Jugendlichen ist nicht nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor.

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

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

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Wird mehr als ein topisches Arzneimittel am Auge angewendet, sollte jedes im Abstand von mindestens 5 Minuten verabreicht 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. Die Patienten sind anzuweisen, die Flasche bei Nichtgebrauch fest verschlossen zu halten. Kontaktlinsen sollten während der Behandlung mit Yellox nicht getragen werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Yellox darf nicht angewendet werden bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen

Bromfenac, einen der sonstigen Bestandteile oder andere nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs).

Yellox ist nicht angezeigt 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.

Yellox enthält Natriumsulfat, das bei empfindlichen Patienten allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Symptome sowie lebensbedrohliche oder weniger schwere Asthmaanfälle auslösen kann.

Kreuzsensibilität

Es besteht das Potenzial für eine Kreuzsensibilität gegenüber Acetylsalicylsäure, Phenyllessigsäurederivaten und anderen NSAIDs. Deshalb ist bei der Behandlung von Personen, die früher auf diese Arzneimittel empfindlich reagiert haben, Vorsicht geboten und die potenziellen Risiken und Vorteile sind sorgfältig gegeneinander abzuwägen.

Empfindliche Personen

Bei empfindlichen Patienten kann die kontinuierliche Anwendung topischer NSAIDs einschließlich Yellox 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 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.

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 bekanntlich weiche Kontaktlinsen verfärben. Der Kontakt mit weichen Kontaktlinsen ist zu vermeiden.

Es liegen Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid Augenreizungen sowie punktförmige und/oder toxische ulzerative Keratopathien verursacht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formellen Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Es gab jedoch keine Berichte über Wechselwirkungen mit antibiotischen Augentropfen, die im Rahmen von Operationen angewendet wurden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Über die Anwendung von Yellox 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) sollte 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 systemi-

Yellox 0,9 mg/ml Augentropfen

BAUSCH + LOMB

Dr. Mann Pharma

sche 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

Die Instillation von Yellox kann zu einem vorübergehenden Verschwommensehen führen. Kommt es nach der Instillation zu Verschwommensehen, ist das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen zu unterlassen, bis die Sicht wieder klar ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Auf Basis einer Analyse von allen Patienten, die Yellox in klinischen Studien zur Behandlung der postoperativen Entzündung nach Kataraktoperation erhielten (n = 973, von denen 356 aus in den USA und 617 aus in Japan durchgeführten Studien stammten), hatten insgesamt 3,4 % der Patienten (6,7 % in den amerikanischen und 1,3 % in den japanischen Studien) 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

Die folgenden Nebenwirkungen wurden als mit der Behandlung in Zusammenhang stehend eingestuft. Bei den Häufigkeitsangaben zu diesen Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: 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 ($< 1/10.000$) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die oben stehende Tabelle gibt die Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit an.

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

4.9 Überdosierung

Wird Yellox versehentlich geschluckt, sollte Flüssigkeit getrunken werden, um das Arzneimittel zu verdünnen.

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Verminderte Sehschärfe Hämorrhagische Retinopathie Hornhautepitheldefekt** Hornhauterosion (leicht oder mittelschwer) Störung des Hornhautepithels Hornhautödem Retinaexudate Augenschmerzen Augenlidblutung Verschwommensehen Photophobie Augenlidödem Augenabschöderung Augenjucken Augenreizung Augenrötung Konjunktivale Hyperämie Abnormes Gefühl am 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 Einzelfallberichte aus Erfahrungen von mehr als 20 Millionen Patienten nach Markteinführung

** Beobachtet bei viermal täglicher Gabe

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, 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 hemmt Bromfenac die Synthese der Prostaglandine in Iris und Ziliarkörper des Kinichens. Die IC_{50} -Werte waren bei Bromfenac niedriger (1,1 μ M) als bei Indometacin (4,2 μ M) und Pranoprofen (11,9 μ M). In einem experimentellen Uveitismodell am Kaninchen hemmt 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 verabreichtem Yellox bei der Behandlung der postoperativen Entzündung von Patienten nach Kataraktoperation wurden zwei multi-

zentrische, 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 European Medicines Agency hat auf die Pflicht zur Einreichung von Ergebnissen von Studien mit Yellox an allen Untergruppen der pädiatrischen Population mit postopera-

tiven Augenentzündungen verzichtet (für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2).

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 Verabreichung 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.

Ausscheidung

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

Nach oraler Gabe von ^{14}C -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
Borax
Natriumsulfat wasserfrei (E 221)
Tyloxapol
Povidon
Benzalkoniumchlorid
Dinatriumedetat
Wasser für Injektionszwecke
Natriumhydroxid (zur pH-Anpassung)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 17 Monate
Nicht verwendeter Inhalt ist 4 Wochen nach dem ersten Öffnen zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Lösung in einer Plastiktropfflasche aus Polyethylen mit einer Tropferspitze und einer Schraubkappe 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 entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Croma Pharma GmbH
Industriezeile 6
A-2100 Leobendorf
Österreich
Tel.: + 43 (0)22 62 684 68 0
Fax.: + 43 (0)22 62 684 68 15
E-Mail: office@croma.at

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/692/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

19.05.2011

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2011

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmens in Deutschland ist:

Dr. Gerhard Mann
Chem.-pharm. Fabrik GmbH
Brunsbütteler Damm 165–173
13581 Berlin
Ein Unternehmen von Bausch & Lomb

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin