

Yellox[®]

R EF

Bausch & Lomb

Ögondroppar, lösning 0,9 mg/ml

(Klar, färglös lösning.)

Antiinflammatoriskt medel

Aktiv substans:

Bromfenak

ATC-kod:

S01BC11

Läkemedel från Bausch & Lomb omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2020-10-27.

Indikationer

Yellox är indicerad hos vuxna för behandling av postoperativ ögoninflammation efter kataraktextraktion.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot bromfenak eller mot något hjälpämne listat i avsnitt Innehåll eller mot andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).

Yellox är kontraindicerat hos patienter hos vilka astmaattacker, urticaria eller akut rinit utlöses av acetylsalicylsyra eller av andra läkemedel med prostaglandinsynteshämmande aktivitet.

Dosering

Dosering

Användning hos vuxna, inklusive äldre

En droppe Yellox i det/de påverkade ögat/ögonen två gånger dagligen med början första dagen efter kataraktkirurgi och behandlingen fortsätter under den postoperativa periodens första 2 veckor.

Behandlingen ska inte överstiga 2 veckor, eftersom säkerhetsdata efter denna tid inte finns tillgängliga.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Yellox har inte studerats hos patienter med leversjukdom eller nedsatt njurfunktion

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för bromfenak för barn har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För okulär användning.

Om fler än ett topiskt ögonläkemedel används, ska läkemedlen administreras med minst 5 minuters mellanrum.

För att förhindra kontamination av droppspetsen och lösningen måste man vara noga med att inte vidröra ögonlocken, omgivande områden eller andra ytor med flaskans droppspets.

Varningar och försiktighet

Alla topiska NSAID kan fördröja läkning liksom topiska kortikosteroider. Samtidig användning av NSAID och topiska steroider kan öka risken för läkningsproblem.

Korskänslighet

Det finns risk för korskänslighet mot acetylsalicylsyra, fenylättiksyra-derivat och andra NSAID. Därför ska behandling av individer som tidigare har visat känslighet för dessa läkemedel undvikas (se avsnitt Kontraindikationer).

Känsliga personer

Hos känsliga patienter kan fortsatt användning av topiska NSAID, däribland bromfenac, leda till epitelnedbrytning, korneal förtunning, kornealerosion, kornealsår eller korneaperforation. Dessa händelser kan hota synen. Patienter med tecken på epitelnedbrytning i hornhinnan ska omedelbart avbryta användning av topiska NSAID och noggrant övervakas med avseende på hornhinnans tillstånd. Följaktligen kan samtidig användning av oftalmiska kortikosteroider och NSAID medföra högre risk för korneala biverkningar hos riskpatienter.

Erfarenhet efter marknadsföring

Erfarenhet av topiska NSAID efter marknadsföring tyder på att patienter med komplicerade ögonoperationer, korneal denervering, epiteldefekter i hornhinnan, diabetes mellitus och sjukdomar på ögonytan, t.ex. torra ögon, reumatoid artrit eller upprepade ögonoperationer under kort tid kan ha ökad risk för korneala biverkningar som kan hota synen. Topiska NSAID ska användas med försiktighet hos dessa patienter.

Det har förekommit rapporter om att oftalmiska NSAID kan orsaka blödning i ögonvävnader (däribland hyphema) i samband med ögonkirurgi. Yellox ska användas med försiktighet hos patienter med känd blödningsbenägenhet eller som får andra läkemedel som kan förlänga blödningstiden.

Vid utsättning av Yellox har man i sällsynta fall sett att en uppblossande inflammatorisk reaktion, t.ex. i form av makulaödem, kan förekomma på grund av starroperationen.

Ögoninfektion

En akut ögoninfektion kan maskeras av topisk användning av antiinflammatoriska läkemedel.

Användning av kontaktlinser

I allmänhet rekommenderas inte användning av kontaktlinser under den postoperative perioden efter kataraktkirurgi. Därför ska patienter rådas att inte använda kontaktlinser under behandling med Yellox.

Hjälpämnen

Bensalkoniumklorid

Detta läkemedel innehåller 0,00185 mg per droppe motsvarande 0,05 mg/ml.

Bensalkoniumklorid kan tas upp av mjuka kontaktlinser och kan missfärga kontaktlinserna. Patienterna ska ta ut kontaktlinser innan de använder läkemedlet och vänta minst 15 minuter innan kontaktlinserna sätts in igen.

Bensalkoniumklorid har rapporterats orsaka ögonirritation, torra ögon och kan påverka tårfilmen och hornhinnan. Ska användas med försiktighet hos patienter med torra ögon och hos patienter med skadad hornhinna.

Patienter ska monitoreras vid längre tids användning av läkemedlet.

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har genomförts, inga interaktioner med antibiotikainnehållande ögondroppar som använts i samband med kirurgi har rapporterats.

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av bromfenak hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Den potentiella risken för människa är okänd. Eftersom den systemiska exponeringen hos icke-gravida kvinnor är försumbar efter behandling med Yellox, kan risken under graviditet anses vara låg.

På grund av de kända effekterna av läkemedel som hämmar prostaglandinbiosyntesen på fosters kardiovaskulära system (slutning av ductus arteriosus), ska dock användning av Yellox under graviditetens tredje trimester undvikas. Användning av Yellox rekommenderas i allmänhet inte under graviditet om inte fördelarna uppväger den potentiella risken.

Amning

Det är okänt om bromfenak eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att bromfenak utsöndras i mjölk hos råttor efter mycket höga orala doser (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Inga effekter förväntas på ammade nyfödda barn/spädbarn eftersom systemexponering hos den ammande kvinnan av bromfenak är försumbar. Yellox kan användas under amning.

Fertilitet

Inga effekter av bromfenak på fertiliteten observerades i djurstudier. Dessutom är den systemiska exponeringen för bromfenak försumbar och av detta skäl behövs inte graviditetstest eller preventivmedel.

Trafik

Yellox har en liten påverkan på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Övergående dimsyn kan uppstå när dropparna appliceras. Om dimsyn uppstår när dropparna appliceras, ska patienten rekommenderas att avstå från bilkörning och från att använda maskiner tills synen har normaliserats.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Baserat på klinisk data fick totalt 3,4 % av patienterna en eller flera biverkningar. De vanligaste eller viktigaste biverkningarna i de poolade studierna var onormal känsla i ögat (0,5 %), kornealerosion (lindrig eller måttlig) (0,4 %), ögonklåda (0,4 %), ögonsmärta (0,3 %) och ögonrodnad (0,3 %). Korneala biverkningar observerades endast i den japanska populationen. Biverkningar medförde sällan avbrytande. Totalt 8 (0,8 %) patienter avbröt behandlingen i förtid i en studie på grund av en biverkning. Dessa omfattade 3 (0,3 %) patienter med lindrig kornealerosion, 2 (0,2 %) patienter med ögonlocksödem och 1 (0,1 %) patient med onormal känsla i ögat, kornealödem eller ögonklåda.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar klassificerades i enlighet med följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), eller mycket sällsynta ($< 1/10\,000$). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabellen nedan beskriver biverkningar efter organsystem och frekvens.

MedDRA-klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Ögon	Mindre vanliga	Reducerad synskärpa Hemorragisk retinopati Epiteldefekt i hornhinnan** Kornealerosion (lindrig eller måttlig) Epitelstörning i hornhinnan Kornealödem Retinala exsudat Ögonsmärta Ögonlocksblödning Dimsyn Fotofobi Ögonlocksödem Ögonflytning Ögonklåda Ögonirritation Ögonrodnad Konjunktival hyperemi Onormal känsla i ögat Ögonobehag
	Sällsynta	Korneaperforation*

MedDRA-klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
		Kornealsår* Kornealerosion, kraftig* Skleromalaci* Korneala infiltrat* Korneal störning* Kornealärr*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Epistaxis Hosta Nässinusdränage
	Sällsynta	Astma*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga	Ansiktssvullnad
*Allvarliga rapporter från erfarenhet efter marknadsföring hos mer än 20 miljoner patienter		
** Observerat vid dosering fyra gånger dagligen		

Patienter med tecken på epitelnedbrytning i hornhinnan ska instrueras att omedelbart avbryta användning av Yellox och noggrant övervakas med avseende på hornhinnans tillstånd (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Inga kliniskt angelägna onormala fynd eller biverkningar noterades vid administration av 2 droppar 2 mg/ml lösning 4 gånger dagligen i upp till 28 dagar. Oavsiktlig administrering med mer än en droppe ska inte resultera i ökad topikal exponering eftersom överskottsvolym sköljs ur ögat på grund av begränsad kapacitet i konjunktivalsäcken.

Det finns praktiskt taget ingen risk för biverkningar på grund av oavsiktlig oral administrering. Om innehållet i 5 ml flaskan sväljs korrelerar detta till en oral dos om mindre än 5 mg bromfenac, vilket är 30 gånger lägre än en daglig dos bromfenac oral formulering som användes förr.

Om Yellox oavsiktligt sväljs, ska man dricka vätska för att späda ut läkemedlet.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Bromfenak är ett icke-steroid antiinflammatoriskt medel (NSAID) med antiinflammatorisk aktivitet som man tror beror på dess förmåga att blockera prostaglandinsyntesen genom att hämma främst cyklooxygenas 2 (COX-2). Cyklooxygenas 1 (COX-1) hämmas endast i liten utsträckning. Bromfenak hämmade syntesen av

prostaglandiner i ciliarkroppen i kaniniris in vitro. IC50-värdena är lägre för bromfenak (1,1 µM) än för indometacin (4,2 µM) och pranoprofen (11,9 µM). Bromfenak i koncentrationer på 0,02 %, 0,05 %, 0,1 % och 0,2 % hämmade nästan alla tecken på ögoninflammation i en experimentell uveitmodell på kanin.

Klinisk effekt

Två randomiserade, dubbelblinda multicenterstudier i fas II med parallella grupper genomfördes i Japan och två randomiserade (2:1), dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier i fas III med parallella grupper genomfördes i USA för att utvärdera klinisk säkerhet och effekt hos Yellox givet två gånger dagligen vid behandling av postoperativ inflammation hos patienter som genomgår kataraktkirurgi. I dessa studier administrerades studiesubstansen ungefär 24 timmar efter kataraktkirurgi och fortsatte i upp till 14 dagar. Behandlingseffekten utvärderades upp till 29 dagar. En signifikant större andel patienter i Yellox-gruppen, 64,0 % mot 43,3 % i placebogruppen ($p < 0,0001$), hade fullständig utläkning av ögoninflammationen vid studiedag 15. Det förekom signifikant färre celler i främre ögonkammaren och färre sjukdomsutbrott inom de första 2 veckorna efter kirurgi (85,1 % av patienterna hade utbrottspoäng på ≤ 1) jämfört med placebo (52 %). Skillnaden i frekvens utläkt inflammation visade sig redan dag 3. I en stor välkontrollerad studie som genomfördes i Japan, visade sig Yellox vara lika effektiv som pranoprofen ögondroppar, lösning.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för Yellox för alla grupper av den pediatrika populationen för postoperativ ögoninflammation (se avsnitt Dosering för information om pediatrisk användning).

Farmakokinetik

Absorption

Bromfenak tränger effektivt igenom hornhinnan hos kataraktpatienter. En engångsdos gav en genomsnittlig högsta koncentration i kammarvattnet på 79 ± 68 ng/ml 150–180 minuter efter administrering.

Koncentrationerna kvarstod i 12 timmar i kammarvattnet med mätbara nivåer upp till 24 timmar i de viktigaste ögonvävnaderna inklusive näthinnan. Efter administrering av bromfenak ögondroppar två gånger dagligen var plasmakoncentrationerna inte kvantifierbara.

Distribution

Bromfenak visar hög bindning till plasmaproteiner. In vitro var 99,8 % bundna till proteiner i human plasma. Ingen biologiskt relevant melaninbindning observerades in vitro. Studier på kanin med radioaktivt märkt bromfenak har visat att de högsta koncentrationerna efter topisk administrering observeras i hornhinnan följt av bindhinnan och kammarvattnet. Endast låga koncentrationer observerades i linsen och glaskroppen.

Biotransformation

In vitro-studier indikerar att bromfenak främst metaboliseras av CYP2C9, som inte finns vare sig i iris/ciliarkropp eller i retina/koroidea och nivån av detta enzym i hornhinnan är mindre än 1 % jämfört med motsvarande levernivå.

Hos oralt behandlade människor är den oförändrade modersubstansen den största komponenten i plasma. Flera konjugerade och okonjugerade metaboliter har identifierats, där den cykliska amiden är den största metaboliten i urin.

Eliminering

Efter okulär administrering är halveringstiden för bromfenak i kammarvatten 1,4 timmar, vilket indikerar snabb eliminering.

Efter oral administrering av ¹⁴C-bromfenak till friska frivilliga fann man att utsöndring via urinen var den viktigaste vägen för utsöndring av radioaktivt märkt substans och svarade för ungefär 82 %, medan fekal exkretion utgjorde ungefär 13 % av dosen.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Orala doser på 0,9 mg/kg/dag till råttor (900 gånger rekommenderad ögondos) orsakade dock embryofetal dödlighet, ökad neonatal mortalitet och reducerad postnatal tillväxt. Dräktiga kaniner som behandlades oralt med 7,5 mg/kg/dag (7 500 gånger rekommenderad ögondos) orsakade ökad postimplantatorisk förlust (se avsnitt Graviditet).

Djurstudier har visat utsöndring av bromfenak i modersmjölk när det ges oralt i doser på 2,35 mg/kg, vilket är 2 350 gånger rekommenderad ögondos. Efter okulär administrering kunde plasmanivåer dock inte detekteras (se avsnitt Farmakokinetik).

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 ml lösning innehåller 0,9 mg bromfenak (som natriumseskvihydrat).

1 droppe innehåller ungefär 33 mikrogram bromfenak.

Hjälpämne med känd effekt:

1 ml lösning innehåller 50 mikrogram bensalkoniumklorid.

Förteckning över hjälpämnen

Borsyra

Borax

Natriumsulfit, vattenfri (E221)

Tyloxapol

Povidon (K30)

Bensalkoniumklorid

Dinatriumedetat

Vatten för injektionsvätskor

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Efter första öppnandet: 4 veckor

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Patienter ska instrueras att ha flaskan ordentligt stängd när det inte används.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Ögondroppar, lösning.

Klar, färglös lösning.

pH: 8,1–8,5; osmolalitet: 270–330 mOsmol/kg

Förpackningsinformation

Ögondroppar, lösning 0,9 mg/ml Klar, färglös lösning.

5 milliliter flaska (fri prissättning), EF

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Ögondroppar, lösning 0,9 mg/ml