

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Yellox[®], 0,9 mg/mL, kapi za oči, rastvor

INN: bromfenak

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora sadrži 0,9 mg bromfenaka (u obliku natrijum-seskvihidrata).
Jedna kap sadrži oko 33 mikrograma bromfenaka.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
1 mL rastvora sadrži 50 mikrograma benzalkonijum-hlorida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oči, rastvor.
Providan žuti rastvor.
pH: 8,1-8,5; osmolalnost: 270-330 mOsmol/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lečenje postoperativne inflamacije oka nakon operacije katarakte kod odraslih pacijenata.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Primena kod odraslih, uključujući i starije pacijente:

Doza je jedna kap leka Yellox u obolelo oko/oči dva puta dnevno, počevši od dana nakon operacije katarakte, i nastavljajući tokom prve 2 nedelje postoperativnog perioda.

Lečenje ne treba da traje duže od 2 nedelje budući da nisu dostupni bezbednosti podaci za duže lečenje.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre i bubrega:

Primena leka Yellox nije ispitivana kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre i bubrega.

Pedijatrijska populacija:

Bezbednost i efikasnost bromfenaka kod pedijatrijskih pacijenata nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Za okularnu primenu.

Ukoliko se primenjuje više od jednog lokalnog oftalmološkog leka, potrebno ih je primenjivati u razmacima od najmanje 5 minuta.

Da bi se sprečila kontaminacija vrha kapaljke i rastvora, potrebno je voditi računa da vrh kapaljke bočice ne dotakne očne kapke, okolna područja ili druge površine. Objasnite pacijentu da bočicu drži dobro zatvorenu kada ne koristi lek. Tokom terapije lekom Yellox ne treba nositi kontaktna sočiva (videti odeljak 4.4).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1, ili na druge nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL).

Primena leka Yellox je kontraindikovana kod pacijenata kod kojih primena acetilsalicilne kiseline ili drugih lekova koji inhibiraju sintezu prostaglandina izaziva napade astme, urtikariju ili akutni rinitis.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Svi lokalni NSAIL mogu da uspore ili odlože izlečenje poput lokalnih kortikosteroida. Istovremena primena NSAIL i lokalnih steroida može da poveća mogućnost problema sa lečenjem.

Unakrsna osetljivost

Postoji potencijal za unakrsnu osetljivost na acetilsalicilnu kiselinu, derivate fenilacetatne kiseline i druge NSAIL. Stoga je potrebno izbegavati lečenje pacijenata koji su ranije ispoljili osetljivost na ove lekove (videti odeljak 4.3).

Osetljive osobe

Kod osetljivih pacijenata, kontinuirana primena lokalnih NSAIL, uključujući i bromfenak može da dovede do oštećenja epitela, stanjivanja rožnjače, erozije rožnjače, ulceracije ili perforacije rožnjače. Ovi događaji mogu da ugroze vid. Pacijenti sa dokazanim oštećenjem epitela rožnjače treba odmah da prekinu primenu lokalnih NSAIL i treba pažljivo pratiti stanje njihove rožnjače. Kao posledica ovoga, kod rizičnih pacijenata istovremena primena oftalmoloških kortikosteroida sa NSAIL može da dovede do povećanog rizika od nastanka neželjenih događaja na nivou rožnjače.

Postmarketinško iskustvo

Postmarketinško iskustvo sa lokalnim NSAIL ukazuje na to da pacijenti sa složenim operacijama oka, denervacijom rožnjače, defektima epitela rožnjače, dijabetes melitusom i bolestima površine oka, npr. sindromom suvog oka, reumatoidnim artritisom ili ponovljenim operacijama oka u kratkom vremenskom periodu mogu biti pod povećanim rizikom od neželjenih reakcija na nivou rožnjače koje mogu da ugroze vid. Lokalni NSAIL treba da se primenjuju sa oprezom kod ovih pacijenata.

Postoje izveštaji o tome da NSAIL za oftalmološku primenu mogu da prouzrokuju povećano krvarenje očnog tkiva (uključujući hifemu) u kombinaciji sa operacijom oka. Lek Yellox treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa poznatom sklonošću ka krvarenju ili kod pacijenata koji primaju druge lekove koji mogu da produže vreme krvarenja.

Uočeno je, u retkim slučajevima, iznenadno pogoršanje inflamatornih promena posle prestanka upotrebe leka Yellox, u obliku makularnog edema usled operacije katarakte.

Infekcija oka

Akutne očne infekcije mogu biti prikrivene zbog lokalne primena antiinflamatornih lekova.

Nošenje kontaktnih sočiva

Generalno, nošenje kontaktnih sočiva tokom postoperativnog perioda nakon operacije katarakte se ne preporučuje. Stoga, pacijente treba posavetovati da ne nose kontaktna sočiva tokom terapije lekom Yellox.

Pomoćne supstance

Budući da Yellox sadrži benzalkonijum-hlorid, potrebno je pažljivo praćenje pacijenata tokom česte ili produžene primene.

Poznato je da benzalkonijum-hlorid menja boju mekih kontaktnih sočiva. Treba izbegavati kontakt sa mekim kontaktnim sočivima.

Prijavljeno je da benzalkonijum-hlorid izaziva iritaciju oka, tačkastu keratopatiju i/ili toksičnu ulcerativnu keratopatiju.

Lek Yellox sadrži natrijum-sulfit koji retko može izazvati teške hipersenzitivne reakcije i bronhospazam.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ispitivanja interakcija nisu sprovedena. Nisu prijavljene interakcije sa antibiotskim kapima za oči, korišćenim u kombinaciji sa operacijom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni bromfenaka u trudnoći. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Budući da je sistemska izloženost kod žena koje nisu trudne zanemarljiv nakon terapije lekom Yellox, može se smatrati da je rizik primene tokom trudnoće mali.

Međutim, zbog poznatog dejstva lekova koji inhibiraju biosintezu prostaglandina na kardiovaskularni sistem fetusa (zatvaranje *ductus arteriosus*-a), treba izbegavati primenu leka Yellox tokom trećeg trimestra trudnoće. Primena leka Yellox se generalno ne preporučuje tokom trudnoće osim ukoliko korist od primene leka za majku prevazilazi mogući rizik za dete.

Dojenje

Nije poznato da li se bromfenak i njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Ispitivanja na životinjama su pokazala da se bromfenak izlučuje u mleko kod pacova nakon primene veoma visokih oralnih doza (videti odeljak 5.3). Ne očekuju da ovaj lek ima uticaja na novorođenčad/odojčad, budući da je sistemska izloženost dojilja bromfenaku zanemarljiva. Lek Yellox može da se primenjuje tokom dojenja.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nisu primećeni efekti bromfenaka na plodnost. Pored toga, sistemska izloženost bromfenaku je zanemarljiva; stoga nije potrebno testiranje na trudnoću niti primena kontraceptivnih mera.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Yellox ima neznatan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Nakon ukapavanja može da se javi prolazno zamućenje vida. Ukoliko do zamućenja dođe prilikom primene kapi, pacijent mora da sačeka da se vid razbistri pre vožnje ili upravljanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Na osnovu dostupnih kliničkih podataka, ukupno 3,4% pacijenata je imalo jednu ili više neželjenih reakcija. Najčešće i najznačajnije neželjene reakcije iz objedinjenih studija su bile abnormalan osećaj u oku (0,5%), erozija rožnjače (blaga ili umerena) (0,4%), svrab oka (0,4%), bol u oku (0,3%) i crvenilo oka (0,3%). Neželjene reakcije u vezi sa rožnjačom su primećene samo u japanskoj populaciji. Neželjene reakcije su retko dovodile do prekida primene, ukupno je 8 pacijenata (0,8%) prerano prekinulo lečenje u studiji usled neželjenih reakcija. Od ovih 8 pacijenata, 3 (0,3%) pacijenta je imalo blagu eroziju rožnjače, 2 (0,2%) pacijenta su imala edem kapaka i po 1 (0,1%) pacijent abnormalan osećaj u oku, edem rožnjače i svrab oka.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su klasifikovane na osnovu sledeće konvencije: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), ili veoma retke ($< 1/10000$). U okviru svake grupe, neželjene reakcije su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

U sledećoj tabeli navedene su neželjene reakcije prema klasifikaciji sistema organa i učestalosti.

MedDRA klasifikacija sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije
Poremećaji oka	Povremeno	Smanjena oštrina vida Hemoragijska retinopatija Defekt epitela rožnjače** Erozija rožnjače (blaga ili umerena) Poremećaj epitela rožnjače Edem rožnjače Eksudati retine Bol u oku Krvarenje očnih kapaka Zamućen vid Fotofobija Edem očnih kapaka Iscedak iz oka Svrab oka Iritacija oka Crvenilo oka Hiperemija konjunktive Abnormalni osećaja u oku Nelagodnost u oku
	Retko	Perforacija rožnjače* Ulkus rožnjače* Erozija rožnjače, teška* Skleromalacija* Infiltrati rožnjače* Poremećaji rožnjače* Ožiljak na rožnjači*
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Povremeno	Epistaksa Kašalj Drenaža nazalnih sinusa
	Retko	Astma*
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Povremeno	Oticanje lica

* Ozbiljni, izolovani slučajevi iz postmarketinškog iskustva sa više od 20 miliona pacijenata

** Primećeno pri dozama od četiri puta dnevno

Pacijenti sa dokazanim oštećenjem epitela rožnjače treba odmah da prekinu sa primenom leka Yellox i treba pažljivo pratiti stanje njihove rožnjače (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu primećene abnormalne ili neželjene reakcije od kliničkog značaja nakon primene dve kapi rastvora 2 mg/mL, četiri puta dnevno u trajanju terapije do 28 dana. Slučajna primena više od jedne kapi ne bi trebalo da dovede do povećane lokalne izloženosti, s obzirom na to da će veća zapremina isteći sa mesta primene, zbog ograničene zapremine konjunktivalne kesice.

Praktično nema rizika od neželjenih dejstava usled slučajne oralne ingestije. Ingestija sadržaja bočice od 5 mL odgovara oralnoj dozi manjoj od 5 mg bromfenaka, što je 30 puta manje od dnevne doze oralnog oblika bromfenaka koji se nekada koristio.

U slučaju da se lek Yellox slučajno proguta, treba uzeti tečnost kako bi se razblažio lek.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji deluju na oko; nesteroidni, antiinflamatorni lekovi

ATC šifra: S01BC11

Mehanizam dejstva

Bromfenak je nesteroidni antiinflamatorni lek (NSAIL) koji ima antiinflamatorno dejstvo za koje se smatra da je posledica sposobnosti ovog leka da blokira sintezu prostaglandina putem inhibicije prevashodno ciklooksigenaze 2 (COX-2). Do inhibicije ciklooksigenaze 1 (COX-1) dolazi samo u manjoj meri.

In vitro, bromfenak inhibira sintezu prostaglandina u cilijarnom telu irisa kunića. Vrednosti IC₅₀ su bile niže za bromfenak (1,1 mikroM) nego za indometacin (4,2 mikroM) i pranoprofen (11,9 mikroM). Bromfenak je pri koncentracijama od 0,02%, 0,05%, 0,1% i 0,2% inhibirao skoro sve znake inflamacije oka kod eksperimentalnog modela uveitisa kod kunića.

Klinička efikasnost

Sprovedene su dve studije faze II, multicentrične, dvostruko slepe studije sa paralelnim grupama u Japanu, kao i dve multicentrične, randomizovane (2:1), dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije faze III sa paralelnim grupama u SAD, da bi se procenila klinička bezbednost i efikasnost leka Yellox doziranog dva puta dnevno za lečenje post operativnih zapaljenja kod pacijenata nakon operacije katarakte. U ovim studijama, ispitivani lek je primenjivan približno 24 sata nakon operacije katarakte i terapija je primenjivana 14 dana. Efekat terapije je procenjivan do 29-og dana.

Značajno veći procenat pacijenata u Yellox grupi 64,0% u odnosu na 43,3% u placebo grupi (p<0,0001) je doživeo potpuno povlačenje okularne inflamacije nakon 15 dana studije. Zabeležen je značajno manji broj ćelija i zamućenja (engl. *flare*) u prednjoj očnoj komori u toku prve 2 nedelje nakon operacije (85,1% pacijenata sa rezultatom zamućenja ≤1) u odnosu na placebo (52%). Razlika u procentu povlačenja inflamacije se pokazala već trećeg dana.

U velikoj kontrolisanoj studiji, koja je sprovedena u Japanu, lek Yellox se pokazao jednako efikasnim kao pranoprofen rastvor za oftalmološku primenu.

Pedijatrijska populacija

Evropska Agencija je izuzela od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka Yellox u svim podgrupama pedijatrijske populacije kod postoperativne inflamacije oka (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Bromfenak efikasno prolazi kroz rožnjaču pacijenata sa kataraktom: Jedna pojedinačna doza je dovela do prosečne maksimalne koncentracije u očnoj vodici od 79 ± 68 nanograma/mL 150-180 minuta nakon doziranja. Koncentracije su se održale tokom 12 sati u očnoj vodici, a nivoi su bili merljivi i do 24 sata nakon doziranja u glavnim očnim tkivima, uključujući retinu. Nakon primene bromfenak kapi za oči dva puta dnevno, koncentracije u plazmi nisu bile merljive.

Distribucija

Bromfenak se u velikoj meri vezuje za proteine plazme. *In vitro*, 99,8% bromfenaka se vezuje za proteine humane plazme.

In vitro nije primećeno biološki značajno vezivanje za melanin.

Studije na kunićima kod kojih je korišćen radioaktivno obeležen bromfenak su pokazale da su najviše koncentracije nakon lokalne primene primećene u rožnjači, a zatim u konjunktivi i u očnoj vodici. U sočivu i staklastom telu primećene su niske koncentracije.

Biotransformacija

Studije *in vitro* ukazuju na to da se bromfenak uglavnom metaboliše putem CYP2C9, koji ne postoji ni u dužici-cilijarnom telu niti u retini/horoidei, a nivo ovog enzima u rožnjači je manji od 1% u poređenju sa odgovarajućim nivoom u jetri.

Nakon oralne primene bromfenaka kod ljudi, u plazmi se kao glavna komponenta nalazi jedinjenje u nepromenjenom obliku. Identifikovano je nekoliko konjugovanih i nekonjugovanih metabolita, od kojih je ciklični amid glavni metabolit u urinu.

Eliminacija

Nakon okularne primene, poluvreme eliminacije bromfenaka iz očne vodice iznosi 1,4 h, što ukazuje na brzu eliminaciju.

Nakon oralne primene ^{14}C -bromfenaka kod zdravih dobrovoljaca, utvrđeno je da je urinarana ekskrecija glavni put izlučivanja radioaktivnih supstanci, koja čini približno 82%, dok se fecesom izlučuje oko 13% doze.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude, na osnovu rezultata konvencionalnih studija bezbednosti, farmakoloških studija, studija toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti i karcinogenosti. Međutim, primena oralnih doza od 0,9 mg/kg dnevno kod pacova (900 puta veća od preporučene doze za oftalmološku primenu) izazvala je embrio-fetalnu letalnost, povećanu stopu mortaliteta kod novorođenčadi i smanjen postnatalni rast. Oralno primenjene doze od 7,5 mg/kg dnevno kod skotnih kunića (7500 puta veća od preporučene doze za oftalmološku primenu) izazvale su povećan broj postimplantacionih gubitaka ploda (videti odeljak 4.6).

Ispitivanja na životinjama su pokazale da se bromfenak izlučuje u majčino mleko kada se primeni oralno u dozama od 2,35 mg/kg, što je 2350 puta veća doza od preporučene doze za oftalmološku primenu. Ipak, nakon okularne primene, koncentracije leka u plazmi nisu bile detektabilne (videti odeljak 5.2).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- borna kiselina;
- boraks;
- natrijum-sulfit, bezvodni (E221);
- tiloksapol;
- povidon (K30);

- benzalkonijum-hlorid;
- dinatrijum-edetat;
- natrijum-hidroksid (za podešavanje pH vrednosti);
- voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe: 2 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 28 dana.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je poluprovodna bočica (5 mL) od polietilena niske gustine (LDPE) sa belom kapaljom od polietilena niske gustine (LDPE) i belim zatvaračem od polietilena visoke gustine (HDPE). Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa kapaljkom i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Nema posebnih zahteva.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMASWISS D.O.O., BEOGRAD
Batajnički drum 5 A, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole: 515-01-02791-15-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 20.03.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2017.