

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Yellox 0,9 mg/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 0,9 mg di bromfenac (come sodio sesquidrato).
Una goccia contiene approssimativamente 33 microgrammi di bromfenac.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni ml di soluzione contiene 50 microgrammi di benzalconio cloruro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione gialla limpida.

pH: 8,1-8,5; osmolalità: 270-330 mOsmol/kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Yellox è indicato nell'adulto per il trattamento dell'infiammazione oculare postoperatoria dopo estrazione di cataratta.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Usa negli adulti, anziani compresi

La dose è di una goccia di Yellox nell'occhio o negli occhi interessati due volte al giorno, a iniziare dal giorno successivo all'intervento di cataratta e proseguendo nelle prime 2 settimane di postoperatorio.

La durata del trattamento non deve superare le 2 settimane, perché non sono disponibili dati di sicurezza per trattamenti di durata superiore.

Compromissione epatica e renale

Yellox non è stato studiato nei pazienti con epatopatia o compromissione renale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del bromfenac nei pazienti pediatrici non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso oftalmico.

Nel caso in cui si utilizzi più di un medicinale oftalmico per uso topico, i medicinali devono essere somministrati a distanza di almeno 5 minuti l'uno dall'altro.

Per prevenire la contaminazione del contagocce e della soluzione occorre prestare attenzione a non toccare le palpebre, le aree circostanti o altre superfici il contagocce del flacone.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a bromfenac o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altri medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS).

Yellox è controindicato nei pazienti nei quali l'acido acetilsalicilico o altri medicinali inibitori della prostaglandina-sintetasi precipitano crisi di asma, orticaria o rinite acuta.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tutti i FANS per uso topico possono rallentare o ritardare il processo di guarigione come i corticosteroidi per uso topico. L'uso concomitante di FANS e steroidi per uso topico può aumentare il rischio di disturbi del processo di guarigione.

Sensibilità crociata

Esiste il rischio potenziale di sensibilità crociata all'acido acetilsalicilico, ai derivati dell'acido fenilacetico e ad altri FANS. Pertanto deve essere evitato il trattamento di persone che in precedenza si sono mostrate sensibili a questi medicinali (vedere paragrafo 4.3).

Persone suscettibili

Nei pazienti suscettibili, l'impiego continuato di FANS per uso topico, compreso bromfenac, può indurre degenerazione epiteliale, assottigliamento corneale, erosione corneale, ulcerazione corneale o perforazione corneale. Tali eventi possono compromettere la vista. I pazienti con evidenza di degenerazione dell'epitelio corneale devono interrompere immediatamente l'impiego dei FANS per uso topico ed essere sottoposti a stretto monitoraggio dello stato di salute della cornea. Di conseguenza, nei pazienti a rischio l'uso concomitante di corticosteroidi per uso oftalmico e FANS può aumentare il rischio di eventi avversi a carico della cornea.

Esperienza *post-marketing*

L'esperienza *post-marketing* con i FANS per uso topico suggerisce che i pazienti sottoposti a interventi impegnativi sull'occhio e con denervazione corneale, difetti dell'epitelio corneale, diabete mellito e malattie della superficie oculare, ad es. sindrome dell'occhio secco, artrite reumatoide o ripetuti interventi chirurgici sull'occhio in un breve arco di tempo possono presentare un rischio aumentato di reazioni avverse a carico della cornea, che possono compromettere la vista. I FANS per uso topico devono essere utilizzati con cautela in questi pazienti.

È stato segnalato che i FANS per uso oftalmico possono causare un aumento delle emorragie nei tessuti oculari (ifema incluso) associate alla chirurgia oculare. Yellox deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con nota tendenza alle emorragie o trattati con altri medicinali che possono prolungare il tempo di emorragia.

Alla sospensione di Yellox, in rari casi è stata osservata una riacutizzazione della risposta infiammatoria, ad esempio sotto forma di edema maculare, in seguito all'intervento di cataratta.

Infezione oculare

Un'infezione oculare acuta può essere mascherata dall'uso topico di medicinali antinfiammatori.

Uso di lenti a contatto

In generale, non è raccomandato l'uso delle lenti a contatto nel periodo postoperatorio dopo intervento di cataratta. Pertanto, i pazienti devono essere informati di non indossare lenti a contatto durante il trattamento con Yellox.

Eccipienti

Poiché Yellox contiene benzalconio cloruro, in caso di uso frequente o prolungato è necessario uno stretto monitoraggio.

Il benzalconio cloruro altera il colore delle lenti a contatto morbide. Il contatto con lenti a contatto morbide deve essere evitato.

È stato segnalato che il benzalconio cloruro causa irritazione oculare, cheratopatia puntata e/o cheratopatia ulcerativa tossica.

Yellox contiene sodio solfito che può indurre reazioni di tipo allergico, comprendenti sintomi di anafilassi ed episodi di asma con pericolo di vita oppure meno severi nei pazienti suscettibili.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Non sono state segnalate interazioni con i colliri antibiotici utilizzati in occasione degli interventi chirurgici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati relativi all'uso di bromfenac in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è conosciuto. Poiché, dopo il trattamento con Yellox, l'esposizione sistemica nelle donne non in gravidanza è trascurabile, il rischio durante la gravidanza può essere considerato basso.

Tuttavia, a causa dei noti effetti dei medicinali inibitori della biosintesi delle prostaglandine sul sistema cardiovascolare fetale (chiusura del dotto arterioso), deve essere evitato l'uso di Yellox durante il terzo trimestre di gravidanza. In generale, l'uso di Yellox non è raccomandato durante la gravidanza, a meno che i benefici non superino i potenziali rischi.

Allattamento

Non è noto se il bromfenac o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Gli studi sugli animali hanno mostrato che il bromfenac è escreto nel latte del ratto in seguito alla somministrazione di dosi orali molto elevate (vedere paragrafo 5.3). Non si ritiene che bromfenac possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica a bromfenac di donne che allattano è trascurabile. Yellox può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Negli studi sugli animali non sono stati osservati effetti del bromfenac sulla fertilità. Inoltre, l'esposizione sistemica al bromfenac è trascurabile; pertanto non è necessario effettuare test di gravidanza o adottare misure contraccettive.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Yellox altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Al momento dell'instillazione può verificarsi un transitorio offuscamento della vista. In caso di offuscamento della vista al momento dell'instillazione, i pazienti devono essere avvisati dall'astenersi dalla guida o dall'uso di macchinari fino a che la vista non sia tornata nitida.

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

Sulla base dei dati clinici disponibili, un totale di 3,4% dei pazienti ha manifestato una o più reazioni avverse. Le reazioni più comuni o più importanti negli studi analizzati congiuntamente sono state sensazione anomala nell'occhio (0,5%), erosione corneale (lieve o moderata) (0,4%), prurito oculare (0,4%), dolore oculare (0,3%) e arrossamento oculare (0,3%). Reazioni avverse a carico della cornea sono state osservate solo nella popolazione giapponese. Raramente le reazioni avverse hanno causato un'interruzione del trattamento, con un totale di 8 pazienti (0,8%) che ha interrotto prematuramente il trattamento in uno studio a causa di una reazione avversa. Questi hanno compreso 3 pazienti (0,3%) con lieve erosione corneale, 2 pazienti (0,2%) con edema palpebrale e, rispettivamente, 1 paziente (0,1%) con sensazione anomala nell'occhio, edema corneale o prurito oculare.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono classificate in base alla convenzione seguente: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

La tabella sottostante riporta le reazioni avverse in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie dell'occhio	Non comune	Riduzione dell'acuità visiva Retinopatia emorragica Difetto dell'epitelio corneale** Erosione corneale (lieve o moderata) Disturbo dell'epitelio corneale Edema corneale Essudati retinici Dolore oculare Emorragia palpebrale Offuscamento della vista Fotofobia Edema palpebrale Secrezione oculare Prurito oculare Irritazione oculare Arrossamento oculare Iperemia congiuntivale Sensazione anomala nell'occhio Fastidio oculare
	Raro	Perforazione corneale* Ulcera corneale* Erosione corneale, grave* Scleromalacia* Infiltrati corneale* Disturbo corneale* Cicatrice corneale*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Epistassi Tosse Drenaggio dei seni nasali
	Raro	Asma*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Gonfiore del viso

*Gravi rapporti dall'esperienza *post-marketing* in oltre 20 milioni di pazienti

** Osservato con quattro dosi giornaliere

I pazienti con evidenza di degenerazione dell'epitelio corneale devono essere istruiti ad interrompere immediatamente l'uso di Yellox ed essere sottoposti a stretto monitoraggio dello stato di salute della cornea (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Nessun risultato anomalo o reazioni avverse di interesse clinico sono state notate in seguito a somministrazione di due gocce di soluzione 2 mg/ml quattro volte al giorno per un periodo fino a 28 giorni. La somministrazione accidentale di più di una goccia non dovrebbe comportare un aumento dell'esposizione topica dato che il volume in eccesso sarebbe pulito sciacquando l'occhio a causa della limitata capacità del sacco congiuntivale.

Non c'è praticamente alcun rischio di eventi avversi a causa di ingestione accidentale. L'ingestione di un flacone del contenuto di 5 ml corrisponde ad una dose orale di meno di 5 mg di bromfenac, che è 30 volte più basso della dose giornaliera di bromfenac già usata nelle formulazioni orali. In caso di ingestione accidentale di Yellox, devono essere assunti liquidi per diluire il medicinale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: oftalmologici, agenti antinfiammatori, non steroidei, codice ATC: S01BC11.

Meccanismo d'azione

Il bromfenac è un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS), dotato di attività antinfiammatoria che si ritiene dovuta alla sua capacità di bloccare la sintesi delle prostaglandine soprattutto tramite l'inibizione della ciclossigenasi 2 (COX-2). La ciclossigenasi 1 (COX-1) è inibita solo in lieve misura. *In vitro*, il bromfenac ha inibito la sintesi delle prostaglandine nel corpo ciliare dell'iride di coniglio. I valori di IC₅₀ sono stati più bassi per il bromfenac (1,1 µM) in confronto all'indometacina (4,2 µM) e al pranoprofene (11,9 µM).

A concentrazioni di 0,02%, 0,05%, 0,1% e 0,2%, il bromfenac ha inibito pressoché tutti i segni di infiammazione oculare in un modello di uveite sperimentale nel coniglio.

Efficacia clinica

Due studi multicentrici di fase II, randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli sono stati condotti in Giappone e due studi multicentrici di fase III, randomizzati (2:1), in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllati con placebo sono stati condotti negli USA per determinare la sicurezza ed efficacia clinica di Yellox somministrato due volte al giorno nel trattamento dell'infiammazione postoperatoria in pazienti sottoposti a chirurgia di cataratta. In questi studi, la sostanza oggetto di studio è stata somministrata approssimativamente 24 ore dopo l'intervento di cataratta e per un periodo massimo di 14 giorni. L'efficacia del trattamento è stata determinata per un massimo di 29 giorni.

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti nel gruppo Yellox, pari al 64,0% vs. 43,3% nel gruppo placebo (p<0,0001), ha presentato una regressione completa dell'infiammazione oculare il giorno 15 dello studio. È stato riscontrato un numero significativamente minore di cellule e flare in camera anteriore nelle prime 2 settimane postoperatorie (85,1% di pazienti con punteggio di flare ≤1) vs. placebo (52%). La differenza di percentuale di regressione dell'infiammazione è stata già evidente il giorno 3.

In un ampio studio ben controllato condotto in Giappone, Yellox si è dimostrato efficace come il pranoprofene soluzione oftalmica.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Yellox in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'infiammazione oculare postoperatoria (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il bromfenac permea con efficacia la cornea dei pazienti con cataratta: una dose singola ha indotto un picco medio di concentrazione nell'umore acqueo di 79 ± 68 ng/ml a 150-180 minuti dopo la somministrazione. Queste concentrazioni si sono mantenute per 12 ore nell'umore acqueo con livelli misurabili fino a 24 ore nei principali tessuti oculari, retina compresa. Dopo due somministrazioni giornaliere di bromfenac collirio, le concentrazioni plasmatiche non sono state quantificabili.

Distribuzione

Il bromfenac presenta un alto legame alle proteine plasmatiche. *In vitro*, il 99,8% è stato legato alle proteine nel plasma umano.

Non è stato osservato alcun legame biologicamente rilevante con la melanina *in vitro*.

Gli studi condotti nel coniglio con bromfenac radiomarcato hanno dimostrato che le concentrazioni maggiori dopo somministrazione topica si osservano nella cornea, seguita dalla congiuntiva e dall'umore acqueo. Nel cristallino e nel corpo vitreo sono state osservate solo concentrazioni basse.

Biotrasformazione

Gli studi *in vitro* indicano che il bromfenac è metabolizzato principalmente dal CYP2C9, che è assente sia nel corpo irido-ciliare, sia nella retina/coroide e i livelli di questo enzima nella cornea sono inferiori all'1% in confronto ai corrispondenti livelli epatici.

Nelle persone trattate per via orale, il composto parentale immodificato è il componente principale nel plasma. Sono stati identificati diversi metaboliti coniugati e non coniugati e l'ammide ciclica è il metabolita principale nelle urine.

Eliminazione

Dopo somministrazione oculare, l'emivita del bromfenac nell'umore acqueo è di 1,4 h e indica una rapida eliminazione.

Dopo somministrazione orale di ^{14}C -bromfenac a volontari sani, l'escrezione urinaria è stata la via principale di escrezione della sostanza radioattiva con l'82% circa, mentre l'escrezione fecale è stata del 13% circa della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Tuttavia, la somministrazione orale di 0,9 mg/kg/die nel ratto (900 volte la dose oftalmica raccomandata) ha causato letalità embrio-fetale, aumento della mortalità neonatale e ridotta crescita postnatale. I conigli in gravidanza trattati per via orale con 7,5 mg/kg/die (7.500 volte la dose oftalmica raccomandata) hanno presentato un aumento delle perdite post-impianto (vedere paragrafo 4.6).

Gli studi sugli animali hanno dimostrato che il bromfenac è escreto nel latte dopo somministrazione orale di dosi di 2,35 mg/kg, pari a 2.350 volte la dose oftalmica raccomandata. Tuttavia, dopo somministrazione oculare, i livelli plasmatici non sono stati rilevabili (vedere paragrafo 5.2).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido boricco

Borace

Sodio solfito anidro (E221)

Tiloxapol

Povidone (K 30)

Benzalconio cloruro

Disodio edetato
Acqua per preparazioni iniettabili
Sodio idrossido (per regolare il pH)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Non aperto: 2 anni
Dopo prima apertura: 4 settimane.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
I pazienti devono essere istruiti a mantenere il flacone chiuso saldamente quando non in uso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 ml di soluzione in un flacone comprimibile in polietilene con contagocce e tappo a vite in polietilene.
Confezione da 1 flacone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praga 7
Repubblica Ceca
Tel.: +420 234 719 600
Fax.: +420 234 719 619
Email: czech.info@valeant.com

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/692/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18.05.2011
Data del rinnovo più recente: 11.01.2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Dr. Gerhard Mann
Chem.-pharm. Fabrik GmbH
Brunsbütteler Damm 165-173
13581 Berlino
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco