

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ryjunea 0,1 mg/ml øyedråper, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml øyedråper inneholder 0,1 mg atropinsulfat.

Én dråpe (omtrent 0,03 ml) inneholder omtrent 3 mikrogram atropinsulfat.

Hjelpestoff med kjent effekt:

1 ml Ryjunea 0,1 mg/ml oppløsning inneholder 0,1 mg benzalkoniumklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, oppløsning (øyedråper)

Løsningen er en klar og fargeløs væske med en pH på 5,4 og en osmolalitet på 280 mosmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ryjunea er indisert for å bremse progresjonen av myopi hos pediatriske pasienter. Behandling kan innledes hos barn i alderen 3–14 år, med progresjonshastighet på -0,5 D eller mer per år og en alvorlighetsgrad på -0,5 D til -6,0 D.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Ryjunea skal kun startes av en oftamolog eller av helsepersonell kvalifisert innen oftamologi.

Dosering

Den anbefalte dosen Ryjunea på 0,1 mg/ml er én dråpe i hvert øye én gang daglig.

Administrering ved leggetid anbefales.

Behandlingen bør vurderes under regelmessig klinisk evaluering. Vurder å trappe ned og stoppe behandlingen når myopi er stabilisert (mindre enn 0,5 D progresjon over 2 år) i løpet av tenårene. Fortsett å overvåke i ett år etter avsluttet behandling. Vurder å starte behandlingen på nytt ved påfølgende myopiprogresjon (0,5 D eller verre per år, se pkt. 4.4).

Glemt dose

Hvis en dose glemmes, skal behandlingen fortsette med neste dose som normalt.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Ryjunea hos barn under 3 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Okulær bruk.

Det anbefales at tåresekken komprimeres ved medial canthus (punktal okklusjon) i ett minutt for å redusere mulig systemisk absorpsjon. Dette bør utføres umiddelbart etter drypping av hver dråpe.

Kontaktlinser bør fjernes før drypping av øyedråper og kan settes inn igjen etter femten minutter (se pkt. 4.4).

Hvis mer enn ett topisk oftalmisk legemiddel brukes, må legemidlene administreres med minst femten minutters mellomrom. Øyesalver skal brukes til slutt.

Unngå at beholderen kommer i kontakt med øyet eller øyelokkene, for å opprettholde steriliteten.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor atropinsulfat eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Kjent hypersensitivitet overfor andre antikolinergiske midler som ipratropium og tiotropium. Pasienter med primært glaukom eller glaukom i vinkellukking.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Fotofobi og akkomodasjonsforstyrrelser **dysfunksjon**

Etter bruk av atropinsulfat kan akkomodasjonsforstyrrelser og økt følsomhet for skarpt lys forventes på grunn av mydriasis. Effekten kan vare i opptil 14 dager. Fotokromatiske linser kan brukes etter behov for å redusere ubehag på grunn av fotofobi.

Tilbakevendende myopiprogresjon ved seponering

Seponering av atropinsulfat øyedråper kan føre til tilbakevendende myopiprogresjon. Fortsett å overvåke i ett år etter avsluttet behandling. Vurder å starte behandlingen på nytt ved tilbakefall av myopiprogresjon (0,5 D eller verre per år, se pkt. 4.2).

Syneki

Atropinsulfat kan øke risikoen for sammenvoksning av regnbuehinnen og linsen.

Katarakt

Avhengig av typen og opasiteten til katarakten, kan visuell skarphet og refraksjon kanskje ikke vurderes nøyaktig.

Amblyopi og strabismus

Atropinsulfat kan forårsake uklart syn, som kan forverre disse tilstandene.

Progressivt myopi-syndrom i barndommen

Før behandlingsstart med atropin, er det viktig å utelukke progressivt myopi-syndrom i barndommen, slik som glaukom, retinitis pigmentosa, arvelig hemeralopi og myelinert nervefibersyndrom. Disse tilstandene utvikler seg ikke på samme måte som typisk progressiv myopi og skal ikke behandles med atropin.

Pasienter med hjertesykdommer

Atropinsulfat må brukes og doseres med spesiell forsiktighet hos pasienter med takykardi, hjertesvikt, koronar stenose og hypertensjon. Pasienter som nylig har hatt et hjerteinfarkt, kan oppleve takykardiske arytmier opp til ventrikkelflimmer mens de får atropinsulfat.

Risiko for hypertermi

Da evnen for temperaturregulering kan bli påvirket av hemmet svetting, må atropinsulfat brukes med forsiktighet ved høye omgivelsestemperaturer og hos pasienter med feber, på grunn av risikoen for hypertermi.

Spastisk paralyse

En økt følsomhet for atropin er blitt rapportert hos barn med spastisk paralyse, derfor må atropinsulfat brukes med spesiell forsiktighet hos disse pasientene.

Downs syndrom

En økt følsomhet for atropin er blitt rapportert hos barn med Downs syndrom. Atropinsulfat må brukes med spesiell forsiktighet hos disse pasientene.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 0,1 mg benzalkoniumklorid i hver ml. Benzalkoniumklorid er rapportert å forårsake øyeirritasjon, symptomer på tørre øyne og kan påvirke tårefilmen og hornhinnen. Benzalkoniumklorid skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med tørre øyne og pasienter der det er risiko for sykdom på hornhinnen. Slike pasienter bør følges opp regelmessig ved langvarig bruk.

Kontaktlinser skal fjernes før administrering og kan settes inn igjen 15 minutter etter administrering. Benzalkoniumklorid er kjent for å absorberes av myke kontaktlinser og kan endre fargen på kontaktlinser.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Sympatomimetika

Muligheten for systemiske legemiddel-legemiddel-interaksjoner anses som lav med atropinsulfat-øyedråper, men det skal brukes med forsiktighet når brukt i kombinasjon med sympatomimetika som dobutamin, dopamin, norepinefrin, epinefrin eller isoproterenol fordi mydriasis kan forsterkes (se pkt. 4.4).

Antikolinergika

Hvis betydelig systemisk absorpsjon av oftalmisk atropinsulfat forekommer, kan samtidig bruk av andre antikolinergika eller legemidler med antikolinergisk aktivitet som antihistaminer, fenotiaziner, trisykliske og tetrasykliske antidepressiva, amantadin, kinidin, disopyramid og metoklopramid føre til potensierte antikolinergiske effekter.

Karbachol, physostigmin eller pilokarpin

Samtidig bruk med atropinsulfat kan forstyrre antiglaukomvirkningen av karbachol, fysostigmin eller pilokarpin (se også pkt. 4.3). Samtidig bruk kan også motvirke den mydriatiske virkningen av atropinsulfat.

Legemidler mot myasthenia gravis som pyridostigmin og neostigmin, kaliumcitrat, kaliumtilskudd

Hvis betydelig systemisk absorpsjon av oftalmisk atropinsulfat forekommer, kan samtidig bruk øke sjansen for toksisitet og/eller bivirkninger som forstoppelse, kvalme og oppkast på grunn av den antikolinergiske induerte reduksjonen av gastrointestinal motilitet.

Legemidler som hemmer sentralnervesystemet (CNS)

Hvis betydelig absorpsjon av systemisk atropinsulfat forekommer, kan samtidig bruk av legemidler som har CNS-virkninger, slik som antiemetiske midler, fenotiaziner eller barbiturater, føre til opisthotonos, kramper, koma og ekstrapyramidale symptomer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten til dette legemidlet for bruk under graviditet hos mennesker har ikke blitt fastslått. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksitet. En moderat mengde data indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto/neonatal-toksitet forårsaket av atropinsulfat.

Atropinsulfat krysser raskt morkaken. Siden atropinsulfat kan absorberes systemisk etter at øyet er administrert, skal Ryjunea kun brukes hvis det er absolutt nødvendig, spesielt i løpet av de siste 3 månedene av svangerskapet.

Amming

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av atropinsulfat hos nyfødte/spedbarn.

Atropinsulfat skilles ut i morsmelk hos mennesker. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Ryjunea skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Studier på dyr indikerer ikke klinisk relevante effekter med hensyn til fertilitet hos menn (se punkt 5.3). Studier på dyr for å evaluere effekter på fertilitet hos kvinner er ikke blitt utført.

Det er ingen data om effektene av atropin-øyedråper på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ryjunea har moderat påvirkning på evnen til å sykle, kjøre bil og bruke maskiner. Instillasjon av Ryjunea kan indusere midlertidig uklart syn eller andre synsforstyrrelser (se pkt. 4.8). Pasienter bør rådes til å ikke sykle, kjøre eller bruke maskiner før synet er klart. Denne effekten kan vare i opptil 14 dager etter avsluttet behandling (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene er fotofobi (23,4 %), øyeirritasjon (9,9 %) og uklart syn (7,8 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger som ble rapportert i en fase III klinisk studie der 282 pasienter i alderen 3 til 18 år ble eksponert for Ryjunea 0,1 mg/ml, er kategorisert nedenfor etter systemorganklasse og etter frekvens. Omtrent 0,4 % av pasientene som brukte Ryjunea avbrøt på grunn av bivirkninger i 24-måneders studien.

Frekvensene er som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Bivirkninger observert i klinisk studie som er spesifikke for Ryjunea 0,1 mg/ml

systemorganklasse	svært vanlige $\geq 1/10$	vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$	mindre vanlige $\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$
nevrologiske sykdommer		hodepine	
øyesykdommer	fotofobi	uklart syn, øyeirritasjon, øyesmerte, følelse av fremmedlegeme i øyne, mydriasis	akkomodasjonslidelse, papillær konjunktivitt, punktuert keratitt

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Fotofobi

Atropinsulfat forårsaker fotofobi ved å dilatere pupillen og lammer ciliærmuskelen, slik at det kommer mye lys inn i øyet og svekker dets evne til å justere seg ved sterkt lys. Fotofobi var den hyppigst rapporterte bivirkningen i kliniske studier, og var vanligvis mild til moderat i alvorlighetsgrad. Varigheten av fotofobien varierte fra 1 til 1 392 dager (gjennomsnittlig 259 dager) og forekom vanligvis sporadisk (se pkt. 4.4).

Uklart syn

Mildt eller moderat uklart syn er forbundet med atropinsulfat (se pkt. 4.4 og 4.7). Hos ca. 69 % av pasientene forsvinner det av seg selv under behandlingen (varigheten varierte fra 2 til 734 dager, gjennomsnittlig varighet 135 dager).

Øyeirritasjon

Tegn og symptomer på øyeirritasjon forbundet med atropinsulfat inkluderer også kløende øyne og okulært ubehag. Dette er for det meste milde eller moderate symptomer som forekommer sporadisk. Varigheten av disse reaksjonene varierte fra 1 til 758 dager i den kliniske studien og var sammenlignbare i vehikkelgruppen og atropinsulfatgruppene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering vil sannsynligvis ikke forekomme etter okulær administrering.

Symptomer

Mulige symptomer på overdosering kan være rødme og tørrhet i huden, utvidede pupiller med fotofobi, munn og tunge ledsaget av en brennende følelse, vanskeligheter med å svelge, takykardi, hurtig respirasjon, hyperpyreksi, kvalme, oppkast, hypertensjon, utslett og begeistring. Symptomer på stimulering av sentralnervesystemet (CNS) inkluderer rastløshet, forvirring, hallusinasjoner, paranoide og psykotiske reaksjoner, mangel på koordinasjon, delirium og av og til kramper. Ved alvorlig overdosering kan døsighet, stupor og CNS-depresjon forekomme ved koma, sirkulatorisk svikt, respirasjonssvikt og død.

Behandling

Ved overdosering med atropinsulfat, skal behandlingen være symptomatisk og støttende. Ved okulær overdosering kan øyne skylles med vann eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning. En tilstrekkelig luftvei skal opprettholdes. Diazepam kan administreres for å kontrollere begeistring og kramper, men risikoen for CNS-depresjon bør vurderes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Mydriatika og cykloplegika, antikolinergika . ATC-kode: S01FA01

Virkningsmekanisme

Atropin fungerer som en konkurransedyktig og reversibel antagonist av alle muskarine acetylkolinreseptorer. Mekanismen som atropin forsinker myopiprogresjonen gjennom, er ikke fullstendig forstått, men er antatt å involvere stimulering av senehinneombygging/-styrking som reduserer aksial lengde og dybde på glasslegemet. Publisert litteratur gir bevis for at virkningsmekanismen til atropin ved myopi og ved mydritt/cykloplegiske indikasjoner, ikke er identisk.

Farmakodynamiske effekter

Atropinsulfat induserer mydriase ved å hemme sammentrekningen av den sirkulære lukkemuskelen i regnbuehinnen, slik at den radiale dilatatormuskelen kan trekke seg sammen og utvide pupillen. Den blokkerer også kolinergisk stimulering av ciliærmuskelen, noe som fører til cykloplegi ved å lamme muskelen som er ansvarlig for akkomodasjon.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt, sikkerhet og toleranse av Ryjunea 0,1 mg/ml har blitt evaluert i en pivotal fase III-studie.

Den 48-måneders dobbeltmaskerte, bilkontrollerte fase III kliniske studien (STAR-studie), inkludert 852 barn i alderen 3 til og med 14 år, med myopi på -0,50 D til -6,0 D, som ble randomisert til å motta Ryjunea 0,1 mg/ml, 0,3 mg/ml eller placebo (middel). I måned 36 ble pasienter, først randomisert til Ryjunea 0,1 mg/ml eller 0,3 mg/ml tilfeldig tildelt på nytt på en dobbeltmaskert måte for enten å fortsette med Ryjunea 0,1 mg/ml eller 0,3 mg/ml, eller ble tilordnet middelet. Deltakere først randomisert til middelet ble tildelt å motta Ryjunea 0,3 mg/ml. Behandlingssamsvar var større enn 97 % i alle behandlingsgrupper.

Fullt analysesett (FAS) inkluderte 847 deltakere som mottok minst 1 dose av studielegemidlet. Randomisering ble stratifisert i henhold til alder [3 til < 6 år (3,1 %), 6 til < 9 (21,8 %), 9 til < 12 (39,1 %) og 12-14 (36 %)] og baseline sfærisk ekvivalent (SE) [-0,50 D til -3,0 D (61,9 %), > -3,0 D til -6,0 D (31,8 %)] som målt ved sykloplegisk autorefraksjon.

Demografiske karakteristikk var lignende i alle behandlingsgrupper. Gjennomsnittlig alder ved baseline var totalt $10,3 \pm 2,44$ år, fra 3 til 14 år. I alle grupper var det flere menn (55,7 %) enn kvinner (44,3 %). De fleste deltakerne var hvite (68,5 %), asiatiske deltakere utgjorde 17,5 % av FAS. Andre baseline-egenskaper var lignende i alle behandlingsgrupper. Gjennomsnittsdeltakernes baseline sfæriske ekvivalent (SE) var $-2,69 \pm 1,309$ D og var lignende mellom behandlingsgruppene. Påmeldte pasienter led ikke av noen medisinsk tilstand som predisponerer for degenererende myopi (f.eks. Marfans syndrom, Sticklers syndrom) eller en tilstand som kan påvirke synsfunksjon eller -utvikling (f.eks. diabetes mellitus, kromosomanomali). I tillegg ble deltakere med amblyopi, strabisme, katarakt eller primær åpen vinkel- og vinkellukkende glaukom ekskludert.

Effekt

Det primære endepunktet var forskjellen i den gjennomsnittlige årlige progresjonsraten (APR) for myopi gjennom 24 måneder mellom behandling og middelgrupper i FAS. For Ryjunea 0,1 mg/ml, ble det vist en statistisk betydelig forskjell på 0,132 D (95 % KI: 0,061, 0,204) sammenlignet med vehikkel (p-verdi på 0,0003). For Ryjunea 0,3 mg/ml ble det vist en forskjell på 0,121 D (95 % KI: 0,049, 0,192) sammenlignet med vehikkel.

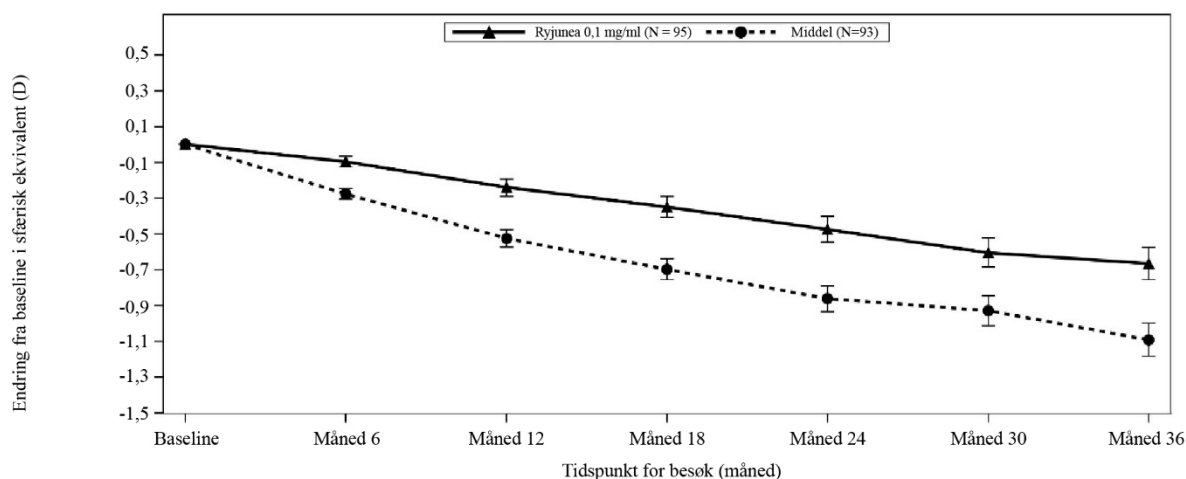
En høyere behandlingseffekt ble observert hos deltakere med progresjonsrate på 0,5 D eller mer per år. I denne forhåndsspesifiserte undergruppen, ble en forskjell i gjennomsnittlig APR på 0,207 D (95 % KI: 0,112, 0,302) observert for 0,1 mg/ml Ryjunea kontra vehikkel ved 24 måneder og en forskjell i gjennomsnittlig APR på 0,154 D (95 % KI: 0,073, 0,236) observert for 0,1 mg/ml Ryjunea vs. vehikkel ved 36 måneder. En forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline sfærisk ekvivalent (SE) på 0,388 D (95 % KI: 0,190, 0,585) ble observert for Ryjunea 0,1 mg/ml sammenlignet med vehikkel ved 24 måneder og en forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline sfærisk ekvivalent på 0,425 D (95 % KI: 0,170, 0,681) ble observert for Ryjunea 0,1 mg/ml sammenlignet med vehikkel ved 36 måneder (tabell 2). Figur 1 viser gjennomsnittlig endring fra baseline i SE til og med 36 måneder mellom behandling og vehikkelgrupper hos pasienter med progresjonshastighet på 0,5 D eller mer per år.

Større effektstørrelser ble observert med yngre aldersgrupper.

Tabell 2: STAR-studie: Endring fra baseline i sfærisk ekvivalent (D) til og med måned 36 hos pasienter med progresjonsrate på 0,5 D eller mer per år

	Vehikkel (n = 93)	Ryjunea 0,1 mg/ml (n = 95)
Baseline til måned 24	-0,862 (-1,00, -0,72)	-0,474 (-0,61, -0,33)
Forskjell på vehikkel		0,388 (0,190, 0,585)
Baseline til måned 36	-1,091 (-1,27, -0,91)	-0,665 (-0,85, -0,49)
Forskjell på vehikkel		0,425 (0,170, 0,681)

Figur 1: STAR-studie: Gjennomsnittlig endring fra baseline i sfærisk ekvivalent (D) til og med måned 36 hos pasienter med progresjonshastighet på 0,5 D eller mer per år.



Antall forsøkspersoner							
Ryjunea 0,1 mg/ml	95	82	85	85	82	76	72
Middel	93	85	87	81	76	70	67

I et undersett av 44 deltakere per behandlingsgruppe, var det ingen statistisk betydelig forbedring i aksial lengde for Ryjunea 0,1 mg/ml sammenlignet med vehikkel ved måned 24.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er ikke utført noen farmakokinetisk studie hos pediatriske pasienter med Ryjunea. PK-data er kun tilgjengelig for voksne som fikk en høyere dose av atropinsulfat.

Absorpsjon

I en studie med friske forsøkspersoner, etter lokal okulær administrering av 30 mikrol oftalmisk løsning av atropinsulfat, 10 mg/ml ble gjennomsnittlig ($\pm$ SD) systemisk biotilgjengelighet av l-hyoscyamin rapportert å være omtrent 64 ± 29 %, (område 19 % til 95 %) sammenlignet med intravenøs administrering av atropinsulfat. Gjennomsnittlig ($\pm$ SD) tid til maksimal plasmakonsentrasjon (T_{maks}) var omtrent 28 ± 27 minutter (område 3 til 60 minutter), og gjennomsnittlig ($\pm$ SD) topp plasmakonsentrasjon (C_{maks}) av l-hyoscyamin var 288 ± 73 pg/ml.

I en separat studie med pasienter som gjennomgikk okulær kirurgi, etter topisk okulær administrering av 40 mikrol oftalmisk løsning av atropinsulfat, 10 mg/ml, var gjennomsnittlig ($\pm$ SD) plasma C_{maks} av l-hyoscyamin 860 ± 402 pg/ml.

Distribusjon

Atropin fordeles bredt over hele kroppen og krysser blod-hjernebarrieren. Opptil 50 % av dosen er proteinbundet.

Biotransformasjon

Atropin metaboliseres i leveren ved oksidering og konjugering for å gi inaktive metabolitter.

Eliminasjon

Halveringstiden er omtrent 2 til 5 timer. Omtrent 50 % av dosen utskilles innen 4 timer og 90 % på 24 timer i urinen, omtrent 30 til 50 % som uendret legemiddel.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Minimal fokal hyperkeratose i øyelokket ble observert ved nekropsi hos tre av fire kaniner gitt atropinsulfat 0,1 mg/ml øyedråper tre ganger daglig.

Basert på litteraturopplysninger er det ingen tegn på mutagene eller tumorinduserende effekter av atropinsulfat.

Atropinsulfat, administrert oralt, reduserte fertilitet hos mannlige rotter ved eksponeringer vurdert tilstrekkelig over maksimal human eksponering, noe som indikerer liten relevans for klinisk bruk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Benzalkoniumklorid
Sitronsyre (E330)
Natriumcitrat (E331)
Natriumklorid
Natriumhydroksid (E524) / saltsyre (E507) (for pH-justering)
Deuteriumoksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet: 2 år.
Etter første åpning: 4 uker

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsforhold.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvite 5 ml flasker med polyetylen med lav tetthet (LDPE) med hvite LDPE-spisser og røde skrukorker av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med en beskyttende tuklesikker ring.

Hver flerdoseflaske inneholder 2,5 ml Ryjunea 0,1 mg/ml.

Pakningsstørrelser: 1 eller 3 flerdoseflasker.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1920/001
EU/1/25/1920/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV
BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Santen Oy
Kelloportinkatu 1
33100 Tampere
Finland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (Se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Forpliktelse til å utføre etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PAES – Effektstudier etter markedsføring: For ytterligere å karakterisere effekten og sikkerheten til Ryjynea og tilbakeslagseffekter og progresjon av myopi etter avslutning av behandling, skal MAH sende inn de 48 måneders oppfølgingsresultatene fra studien SYD-101-001.	Endelig CSR: 30.06.2026

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONGESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ryjunea 0,1 mg/ml øyedråper, oppløsning
atropinsulfat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

1 ml øyedråper inneholder 0,1 mg atropinsulfat
Én dråpe (omtrent 0,03 ml) inneholder omtrent 3 mcg atropinsulfat

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Benzalkoniumklorid, sitronsyre (E330), natriumcitrat (E331), natriumklorid, natriumhydroksid (E524) /saltsyre (E507), deuteriumoksid. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Øyedråper, oppløsning

1 × 2,5 ml

3 × 2,5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Okulær bruk
Fjern kontaktlinser før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Kastes 4 uker etter første åpning.

For pakkestørrelse med 1 flaske:

Åpen dato: _____

For pakkestørrelse med 3 flasker:

Åpen dato (1): _____

Åpen dato (2): _____

Åpen dato (3): _____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1920/001 1 flaske

EU/1/25/1920/002 3 flasker

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ryjunea 0,1 mg/ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Ryjunea 0,1 mg/ml øyedråper
atropinsulfat
okulær bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2,5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Ryjunea 0,1 mg/ml øyedråper, oppløsning atropinsulfat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ryjunea er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ryjunea
3. Hvordan du bruker Ryjunea
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ryjunea
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ryjunea er og hva det brukes mot

Ryjunea øyedråper inneholder virkestoffet atropinsulfat.

Ryjunea brukes for å bremse forverring av myopi (nærsynthet) hos barn i alderen 3 til 14 år hvis myopi er mellom -0,5 og -6 dioptrier (en måling av kapasiteten øyet har til å fokusere) og progresjonshastigheten deres er 0,5 dioptrier per år eller mer ved starten av behandlingen med Ryjunea.

Fordelen med bruken av atropinsulfat-øyedråper hos barn er å opprettholde et bedre øyesyn og redusere risikoen for fremtidige komplikasjoner.

2. Hva du må vite før du bruker Ryjunea

Bruk ikke Ryjunea

- dersom du er allergisk overfor atropinsulfat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk overfor andre såkalte antikolinergika (stoffer som blokkerer handlingen til neurotransmitter acetylkolinet), som antihistaminer, enkelte antidepressiva, amantadin, quinidin, disopyramid og metoclopramid.
- hvis du har primært glaukom eller glaukom i vinkellukking (skade på nerven i øyet forårsaket av høyt trykk i øyet, grønn stær).

Advarsler og forsiktighetsregler

Du eller barnet ditt kan oppleve fotofobi (økt følsomhet i øynene for sterkt lys) og akkomodasjonsforstyrrelser dysfunksjon (sløret syn på grunn av vanskeligheter med å fokusere øyet) ved bruk av Ryjunea. Disse effektene kan vare opptil 14 dager. Hvis øynene dine er mer følsomme for lys, anbefales det at du bruker solbriller for å redusere ubehag.

Å stoppe behandling kan forårsake at myopien din blir verre igjen (se pkt. 3 «Dersom du avbryter behandling med Ryjunea»). Etter at du slutter å ta dette legemidlet bør du fortsette øyekontrollene dine i ett år. Snakk med legen din eller legen som behandler barnet ditt i tilfelle synet ditt forverres (tilbakefall).

Bruk av dette legemidlet kan øke risikoen for syneki (unormale sammenvoksinger av irisen) der den fargede delen av øyet fester seg til vevet rundt den.

Ryjunea kan forårsake sløret syn, som kan gjøre det vanskelig å se for pasienter med uklarhet i linsen (katarakt), lakeøye (amblyopi) og skjevhet i øyet (strabismus).

Snakk med lege eller apotek før du bruker Ryjunea, hvis følgende gjelder for deg eller barnet ditt:

- hvis du har progressiv syndromisk nærsynthet i barndommen, så som skade på nerven i øyet vanligvis forårsaket av høyt trykk i øyet (glaukom), progressivt synstap (retinitis pigmentosa), dagblindhet fra fødselen (arvelig hemeralopi) og lidelse med nervefiber i øynene (myelinert nervefibersyndrom).
- har hjerteproblemer så som takykardi (hurtig hjerterytme), hjertesvikt (når hjertet ikke pumper blod så godt som det skal), koronar stenose (innsnevring av blodkarene som forsyner hjertemuskelen) eller hypertensjon (høyt blodtrykk). Pasienter som nylig har hatt hjerteinfarkt, kan oppleve potensielt livstruende uregelmessigheter i hjerterytme ved bruk av dette legemidlet.
- kan ha evnen til å regulere temperatur påvirket av hemmet svetting, da atropin må brukes med forsiktighet i høye temperaturer, i pasienter med feber på grunn av risikoen for høy kroppstemperatur.
- har spastisk paralyse (en muskeltilstand i beina).
- har Downs syndrom.

Barn

Ryjunea anbefales ikke hos barn under 3 år. Det er ikke kjent om det er trygt eller effektivt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Ryjunea

Ryjunea kan påvirke andre legemidler. Før du eller barnet ditt tar Ryjunea, snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler. Snakk med legen din spesielt:

- dersom du tar antikolinergika som antihistaminer, fenotiaziner, trisykliske og tetrasykliske antidepressiva, amantadin, kinidin, disopyramid, metoklopramid.
- dersom du tar legemidler som inneholder karbakol, pilokarpin eller fysosfalscmin for å senke trykk i øyet ditt.
- dersom du tar sympatomimetiske legemidler som dobutamin, dopamin, norepinefrin, epinefrin eller isoproterenol.
- dersom du tar legemidler som forhindrer muskelsvakhet (antimyasteniske stoffer) som pyridostigmin og neostigmin, kaliumsitrat eller kaliumtilskudd.
- dersom du tar legemidler som hemmer sentralnervesystemet.

Hvis du ikke er sikker på om det ovenstående gjelder for deg eller barnet ditt, snakk med legen din.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Under graviditet, spesielt i løpet av de siste 3 månedene, skal Ryjunea kun brukes hvis legen din vurderer at bruken av dette legemidlet er helt nødvendig for deg.

Det anbefales ikke å bruke dette legemidlet under amming, fordi Ryjunea går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Ryjunea har en moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykle, kjøre scootere og bruke maskiner, fordi dette legemidlet kan føre til unormalt eller sløret syn (se pkt. 4 «Mulige bivirkninger»). Ikke kjør, kjør sykler eller scootere eller bruk maskiner før synet ditt er klart. Denne effekten kan vare opptil 14 dager etter at behandlingen er avsluttet.

Ryjunea inneholder benzalkoniumklorid

Dette legemidlet inneholder 0,1 mg benzalkoniumklorid i hver ml. Benzalkoniumklorid kan absorberes av myke kontaktlinser og kan føre til at fargen på kontaktlinsene endres. Du bør derfor fjerne kontaktlinsene før du bruker dette legemidlet og vente i 15 minutter før linsene settes inn igjen.

Benzalkoniumklorid kan forårsake øyeirritasjon, spesielt hvis du har tørre øyne eller har sykdommer på hornhinnen (det gjennomsiktige laget ytterst på øyet). Snakk med legen din dersom du har ubehag, stikkende, sviende følelse eller smerter i øyet etter at du har tatt legemidlet.

3. Hvordan du bruker Ryjunea

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én dråpe med Ryjunea 0,1 mg/ml i hvert øye daglig. Det er anbefalt å bruke det rett før sengetid, fordi dette kan bidra til å redusere effekten av bivirkninger som sløret syn eller unormal følsomhet for lys i øynene (se pkt. 4 «Mulige bivirkninger»). Legen din vil gi deg råd om hvor lenge du skal påføre dråpene.

Hvis du bruker andre øyedråper, vent minst 15 minutter etter å ha brukt dem og bruk deretter Ryjunea. Hvis du bruker kontaktlinser, skal du fjerne dem før bruk (se pkt. 2 «Ryjunea inneholder benzalkoniumklorid»). Hvis du bruker en øyesalve, bør den brukes etter bruk av Ryjunea. Dette hjelper Ryjunea med å komme inn i øyet ditt og begynne å fungere.

Hvordan bruke



- Vask hendene dine før du starter (bilde 1).
- Åpne flasken. Fjern den løse plastringen fra lokket når flasken åpnes for første gang. Vær spesielt nøye med at tuppen av pipetteflasken ikke berører øyet, huden rundt øyet eller fingrene dine.
- Ikke bruk hvis forseglingsringen er brutt eller du ser synlige tegn på forringelse.
- Vri av flaskekorken, og legg korken på en ren overflate på siden. Fortsett å holde flasken, og sørg for at tuppen ikke kommer i kontakt med noe.
- Hold flasken, pekende ned, mellom tommel og fingre.
- Trekk ned det nedre øyelokket med en ren finger for å lage en 'lomme' mellom øyelokket og øyet (bilde 2). Dråpen vil gå inn her.
- Bøy hodet bakover.
- Før dråpetellertuppen nær øyet. Gjør dette foran et speil hvis det hjelper.

- Ikke berør øyne, øyelokk, omliggende områder eller andre overflater med dråpetellerstuppen. Det kan forurense øyedråpene.
- Klem forsiktig på flasken for å frigjøre én dråpe Ryjunea i øyet ditt (bilde 3).
- Legg kun én dråpe i øyet. Hvis en dråpe går glipp av øyet ditt, prøv igjen.
- Trykk en finger mot øyekroken ved nesen. Hold i 1 minutt mens du holder øyet lukket (bilde 4). En liten kanal som drenerer tårer bort fra øyet ditt og inn i nesen din er plassert her. Ved å trykke på dette punktet, lukker du åpningen på denne dreneringskanalen. Dette bidrar til å stoppe Ryjunea fra å komme inn i resten av kroppen.
- **Du må bruke dråpene i begge øynene**, gjenta trinnene for det andre øyet mens du har flasken åpen.
- Sett på flaskekorken igjen for å lukke flasken.

Dersom du tar for mye av Ryjunea

Skyll øyet med varmt vann. Ikke drypp flere dråper før det er tid for din neste vanlige dose.

Dersom du har glemt å ta Ryjunea

Hvis du glemmer å bruke dette legemidlet, bare hopp over dosen og bruk den neste dosen som du normalt ville. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Ryjunea

Ikke slutt å bruke Ryjunea uten først å snakke med legen eller legen som behandler barnet ditt. Et stopp i behandlingen med dette legemidlet kan føre til en forverring av myopien din (tilbakefall). Etter at du slutter å ta dette legemidlet, skal du fortsette øyekontrollene dine i ett år. Snakk med legen din eller legen som behandler barnet ditt i tilfelle synet forverres (tilbakefall).

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger er observert med Ryjunea:

- **Svært vanlige (kan ramme mer enn 1 av 10 personer)**
 - uvanlig følsomhet i øynene for lys (fotofobi)
- **Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer):**
 - uklart syn
 - øyeirritasjon
 - utvidelse av pupillen (mydriasis)
 - øyesmerter
 - føle at det er noe i øyet ditt (fremmedlegemefølelse)
 - hodepine
- **Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer):**
 - vanskelighet med å fokusere synet (akkomodasjonslidelse)
 - flekker av betennelse i hornhinnen (punktuert keratitt)
 - papiller i membranen som fører det hvite i øyet og innsiden av øyelokket (papillær konjunktivitt)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ryjunea

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flaskeetiketten og esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Kast flasken 4 uker etter åpning for å forhindre infeksjoner, og bruk en ny flaske.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at plastringen rundt hetten og halsen mangler eller er ødelagt før du åpner en ny flaske første gang.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ryjunea

- Virkestoffet er atropinsulfat. Hver ml oppløsning inneholder 0,1 mg atropinsulfat.
- Andre innholdsstoffer er benzalkoniumklorid, sitronsyre (E 330), natriumcitrat (E 331), natriumklorid, natriumhydroksid (E 524) / saltsyre (E 507) (for pH-justering) deuteriumoksid. Se pkt. 2 «Ryjynea inneholder benzalkoniumklorid».

Hvordan Ryjunea ser ut og innholdet i pakningen

Ryjunea øyedråper, oppløsning er en klar, fargeløs løsning i en plastflaske med flere doser.

Hver flaske inneholder 2,5 ml av legemidlet og hver pakke inneholder 1 eller 3 flasker med skrukork.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Santen Oy
Niittyhaankatu 20,
33720 Tampere, Finland

Tilvirker

Santen Oy
Kelloportinkatu 1,
33100 Tampere, Finland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Santen Oy
Tél/Tel: +32 (0) 24019172

България

Santen Oy
Тел.: +359 (0) 888 755 393

Česká republika

Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Danmark

Santen Oy
Tlf.: +45 898 713 35

Deutschland

Santen GmbH
Tel: +49 (0) 3030809610

Eesti

Santen Oy
Tel: +372 5067559

Ελλάδα

SantenOy
Τηλ: +358 (0) 3 284 8111

España

Santen Pharmaceutical Spain S.L.
Tel: +34 914 142 485

France

Santen
Tél: +33 (0) 1 70 75 26 84

Hrvatska

Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Ireland

Santen Oy
Tel: +353 (0) 16950008

Ísland

Santen Oy
Sími: +358 (0) 3 284 8111

Italia

Santen Italy S.r.l.
Tel: +39 0236009983

Lietuva

Santen Oy
Tel: +370 37 366628

Luxembourg/Luxemburg

Santen Oy
Tél/Tel: +352 (0) 27862006

Magyarország

Santen Oy
Tel.: +358 (0) 3 284 8111

Malta

Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Nederland

Santen Oy
Tel: +31 (0) 207139206

Norge

Santen Oy
Tlf: +47 21939612

Österreich

Santen Oy
Tel: +43 (0) 720116199

Polska

Santen Oy
Tel.: +48(0) 221042096

Portugal

Santen Oy
Tel: +351 308 805 912

România

Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Slovenija

Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Slovenská republika

Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Suomi/Finland

Santen Oy
Puh/Tel: +358 (0) 974790211

Κύπρος

SantenOy

Τηλ: +358 (0) 3 284 8111

Sverige

Santen Oy

Tel: +46 (0) 850598833

Latvija

Santen Oy

Tel: +371 677 917 80

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.