

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ryjunea 0,1 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Augentropfen enthält 0,1 mg Atropinsulfat.

Ein Tropfen (etwa 0,03 ml) enthält etwa 3 µg Atropinsulfat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 ml Ryjunea 0,1 mg/ml Lösung enthält 0,1 mg Benzalkoniumchlorid (siehe Abschnitt 4.4)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung (Augentropfen)

Die Lösung ist eine klare und farblose Flüssigkeit mit einem pH-Wert von 5,4 und einer Osmolalität von 280 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Ryjunea wird angewendet zur Verlangsamung der Myopie-Progression bei Kindern und jugendlichen Patienten. Die Behandlung kann bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 14 Jahren mit einer jährlichen Progressionsrate von 0,5 dpt oder mehr und mit einem Schweregrad von -0,5 dpt bis -6,0 dpt angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Ryjunea sollte nur von einem Augenarzt oder von in der Augenheilkunde qualifizierten medizinischen Fachpersonal eingeleitet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Ryjunea 0,1 mg/ml ist ein Tropfen in jedes Auge einmal täglich.

Die Anwendung wird vor dem Zubettgehen empfohlen.

Die Behandlung sollte während regelmäßiger klinischer Untersuchungen überwacht werden. Sobald die Myopie sich in der Pubertät stabilisiert hat (eine Progression von weniger als 0,5 dpt über 2 Jahre), ist abzuwägen, ob die Behandlung ausgeschrieben und abgesetzt werden kann. Die Überwachung ist für ein Jahr nach Beendigung der Behandlung fortzusetzen. Falls eine anschließende Progression der Myopie (0,5 dpt pro Jahr oder schlechter, siehe Abschnitt 4.4) eintritt, kann die Behandlung wieder aufgenommen werden.

Ausgelassene Dosis

Wenn eine Dosis ausgelassen wird, sollte die Behandlung wie gewohnt mit der nächsten Dosis fortgesetzt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ryjunea bei Kindern unter 3 Jahren ist nicht erwiesen, da keine entsprechenden Daten vorliegen.

Art der Anwendung

Anwendung am Auge.

Es wird empfohlen, den Tränensack am medialen Kanthus (Okklusion des Punctum lacrimale) eine Minute lang zusammenzudrücken, um eine mögliche systemische Resorption zu reduzieren. Dies sollte unmittelbar nach der Instillation jedes Tropfens erfolgen.

Kontaktlinsen sollten vor der Instillation der Augentropfen entfernt werden und können nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn mehr als ein topisches ophthalmologisches Arzneimittel verwendet wird, sollte der Abstand zwischen der Verabreichung der Arzneimittel mindestens 15 Minuten betragen. Augensalben sollten zuletzt angewendet werden.

Um die Sterilität zu gewährleisten, sollte der Kontakt des Behälters mit dem Auge oder den Augenlidern vermieden werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Atropinsulfat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber andere Anticholinergika wie Ipratropium und Tiotropium. Patienten mit primärem Glaukom oder Winkelblockglaukom.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungPhotophobie und Akkommodationsstörung

Nach der Anwendung von Atropinsulfat ist aufgrund einer Mydriasis mit Akkommodationsstörung und erhöhter Lichtempfindlichkeit zu rechnen. Die Wirkung kann bis zu 14 Tage anhalten. Bei Bedarf können photochrome Linsen verwendet werden, um Beschwerden aufgrund von Photophobie zu reduzieren.

Rebound der Myopie nach Absetzen

Das Absetzen von Atropinsulfat-Augentropfen kann zu einem Rebound der Myopieprogression führen. Die Überwachung sollte für ein Jahr nach Beendigung der Behandlung fortgesetzt werden. Falls eine erneute Progression der Myopie (Rebound) (0,5 dpt pro Jahr oder schlechter, siehe Abschnitt 4.2) eintritt, kann die Behandlung wieder aufgenommen werden.

Synechien

Atropinsulfat kann das Risiko von Verklebungen der Iris mit der Linse erhöhen.

Katarakt

Abhängig von der Art und Trübung des Katarakts kann es möglich sein, dass die Sehschärfe und Refraktion nicht korrekt beurteilt werden können.

Amblyopie und Strabismus

Atropinsulfat kann zu verschwommenem Sehen führen, was diese Erkrankungen verschlimmern kann.

Progressive syndromale Myopie im Kindesalter

Vor Beginn einer Behandlung mit Atropin muss eine progressive syndromale Myopie im Kindesalter, wie z. B. Glaukom, Retinitis pigmentosa, angeborene Hemeralopie und Myelinisierungssyndrom, ausgeschlossen

werden. Diese Erkrankungen entwickeln sich nicht auf die gleiche Weise wie eine typische progressive Myopie und sollten nicht mit Atropin behandelt werden.

Patienten mit Herzerkrankungen

Atropinsulfat muss bei Patienten mit Tachykardie, Herzinsuffizienz, Koronarstenose und Hypertonie mit besonderer Vorsicht angewendet und dosiert werden. Bei Patienten, die vor Kurzem einen Herzinfarkt erlitten haben, kann es unter der Verabreichung von Atropinsulfat zu tachykarden Arrhythmien bis hin zu Kammerflimmern kommen.

Hyperthermierisiko (Überwärmung)

Da die Fähigkeit zur Temperaturregulierung durch die Unterdrückung der Schweißabsonderung ggf. beeinträchtigt sein kann, muss Atropinsulfat bei hohen Umgebungstemperaturen und bei fiebrigen Patienten mit Vorsicht angewendet werden, da ein erhöhtes Hyperthermierisiko bestehen kann.

Spastische Paralyse

Es wurde eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Atropin bei Kindern mit spastischer Paralyse berichtet; daher muss Atropinsulfat bei diesen Patienten mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Down-Syndrom

Es wurde eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Atropin bei Kindern mit Down-Syndrom berichtet; daher muss Atropinsulfat bei diesen Patienten mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile:

Dieses Arzneimittel enthält 0,1 mg Benzalkoniumchlorid pro ml. Es liegen Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid Reizungen am Auge und trockene Augen hervorrufen und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen kann. Es sollte bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten mit geschädigter Hornhaut mit Vorsicht angewendet werden. Bei längerer Anwendung sollten solche Patienten überwacht werden.

Kontaktlinsen müssen vor der Anwendung dieses Arzneimittels entfernt und dürfen erst nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden. Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Sympathomimetika

Die Möglichkeit systemischer Arzneimittelwechselwirkungen wird bei Atropinsulfat-Augentropfen als gering eingeschätzt, jedoch sollte es bei kombinierter Verwendung in Kombination mit Sympathomimetika wie Dobutamin, Dopamin, Norepinephrin, Epinephrin oder Isoproterenol mit Vorsicht angewendet werden, weil die Mydriasis dadurch verstärkt werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

Anticholinergika

Bei einer signifikanten systemischen Resorption von ophthalmischem Atropinsulfat kann die gleichzeitige Anwendung anderer Anti-

Ryjunea 0,1 mg/ml Augentropfen, Lösung

cholinergika oder Arzneimittel mit anticholinergischer Wirkung, wie Antihistaminika, Phenothiazine, trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva, Amantadin, Quinidin, Disopyramid und Metoclopramid, zu potenzierten anticholinergen Wirkungen führen.

Carbachol, Physostigmin oder Pilocarpin

Die gleichzeitige Anwendung mit Atropinsulfat kann die Antiglaukomwirkung von Carbachol, Physostigmin oder Pilocarpin beeinträchtigen (siehe auch Abschnitt 4.3). Außerdem kann die gleichzeitige Anwendung dem mydriatischen Effekt von Atropinsulfat entgegenwirken.

Antimyasthenische Arzneimittel wie Pyridostigmin und Neostigmin, Kaliumcitrat, Kaliumpräparate

Bei einer signifikanten systemischen Resorption von ophthalmischem Atropinsulfat kann die gleichzeitige Anwendung dieser systemischen Arzneimittel die Wahrscheinlichkeit von Toxizität und/oder Nebenwirkungen wie Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen aufgrund der anticholinergen induzierten Verlangsamung der gastrointestinalen Motilität erhöhen.

Arzneimittel, die eine ZNS-Depression hervorrufen

Bei einer signifikanten Resorption von systemischem Atropinsulfat kann die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit Auswirkungen auf das ZNS, wie Antiemetika, Phenothiazine oder Barbiturate, zu Opisthotonus, Konvulsionen, Koma und extrapyramidalen Symptomen führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit dieses Arzneimittels für die Anwendung in der Schwangerschaft beim Menschen ist nicht erwiesen. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor. Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Atropinsulfat hin.

Atropinsulfat passiert schnell die Plazenta. Da Atropinsulfat nach okulärer Gabe systemisch resorbiert werden kann, sollte Ryjunea nur angewendet werden, wenn unbedingt erforderlich, insbesondere in den letzten 3 Monaten der Schwangerschaft.

Stillen

Es gibt nur unzureichende Informationen darüber, ob Atropinsulfat Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat.

Atropinsulfat wird in die Muttermilch ausgeschieden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Ryjunea verzichtet werden soll / die Behandlung mit Ryjunea zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf klinisch relevante Auswirkungen auf die männliche Fertilität (siehe Ab-

schnitt 5.3). Tierexperimentelle Studien zur Bewertung von Auswirkungen auf die weibliche Fertilität wurden nicht durchgeführt.

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Atropin-Augentropfen auf die menschliche Fruchtbarkeit vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ryjunea hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Instillation von Ryjunea kann vorübergehend verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten angewiesen werden, weder Fahrrad zu fahren, noch ein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, bis ihr Sehvermögen wieder hergestellt ist. Diese Wirkung kann bis zu 14 Tage nach Beendigung der Behandlung anhalten (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Photophobie (23,4 %), Augenreizung (9,9 %) und verschwommenes Sehen (7,8 %).

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in einer klinischen Phase-III-Studie berichtet wurden, in der 282 Patienten im Alter von 3 bis 18 Jahren Ryjunea 0,1 mg/ml ausgesetzt waren, sind nachfolgend nach Systemorganklasse und nach Häufigkeit tabellarisch aufgeführt. Etwa 0,4 % der Patienten, die Ryjunea erhielten, brachen die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses in der 24-monatigen Studie ab.

Die Häufigkeiten sind wie folgt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Photophobie

Atropinsulfat verursacht Photophobie, indem es die Pupille erweitert und den Ziliarmuskel lähmt, wodurch übermäßig viel Licht ins Auge eindringt und seine Fähigkeit beeinträchtigt, sich an helles Licht anzupassen.

Photophobie war die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung in klinischen Studien und war in der Regel leicht bis mittelschwer ausgeprägt. Die Dauer der Photophobie war unterschiedlich und hielt zwischen einem Tag und 392 Tagen an (im Durchschnitt 259 Tage) und trat gewöhnlicherweise periodisch auf (siehe Abschnitt 4.4).

Verschwommenes Sehen

Leicht oder mäßig verschwommenes Sehen ist mit Atropinsulfat assoziiert (siehe Abschnitt 4.4 und 4.7). Bei etwa 69 % der Patienten verschwindet es während der Behandlung von selbst (die Dauer variierte zwischen 2 und 734 Tagen, mit einem mittleren Wert von 135 Tagen).

Augenreizung

Zu den Anzeichen und Symptomen einer Augenreizung in Verbindung mit Atropinsulfat gehören auch Augenjucken und Augenbeschwerden. Dies sind meist leichte oder mittelschwere Symptome, die periodisch auftreten können. Die Dauer dieser Reaktionen variierte bei der klinischen Prüfung zwischen einem Tag und 758 Tagen und die Reaktionen in der Vehikelgruppe waren mit denen in der Atropinsulfat-Gruppe vergleichbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung nach der okulären Gabe ist unwahrscheinlich.

Symptome

Mögliche Symptome einer Überdosierung können Hitzegefühl und Trockenheit der Haut, erweiterte Pupillen mit Photophobie, Mundtrockenheit und trockene Zunge begleitet von einem Brennen, Schluckbeschwerden, Tachykardie, schnelle Atmung, Hyperpyrexie, Übelkeit, Erbrechen, Hypertonie, Ausschlag und Erregung sein. Zu den Symptomen der Stimulation des Zentralnervensystems (ZNS) gehören Unruhe, Verwirrtheit, Halluzinationen, paranoide und psychotische Reaktionen, Koordinationsmangel, Delirium und gelegentlich Konvulsionen. Bei starker Überdosierung können Benommenheit, Stupor und Dämpfung des

Tabelle 1. Unerwünschte Wirkungen, die in der klinischen Prüfung mit Ryjunea 0,1 mg/ml beobachtet wurden.

Systemorganklasse	Sehr häufig $\geq 1/10$	Häufig $\geq 1/100$, $< 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	
Augenerkrankungen	Photophobie	Sehen verschwommen, Augenreizung, Augenschmerzen, Fremdkörpergefühl im Auge, Mydriasis	Akkommodationsstörung, Bindehautpapillen, Keratitis punctata

ZNS mit Koma, Versagen des Kreislaufs und der Atmung und Tod auftreten.

Behandlung

Wenn eine Überdosierung mit Atropinsulfat auftritt, sollte die Behandlung symptomatisch und unterstützend sein. Bei einer Überdosierung in den Augen können die Augen mit Wasser oder einer Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung ausgespült werden. Die Atemwege sind freizuhalten. Diazepam kann verabreicht werden, um Erregung und Konvulsionen zu kontrollieren, aber das Risiko einer ZNS-Dämpfung sollte in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mydriatika und Zykloplegika, Anticholinergika. ATC-Code: S01FA01

Wirkmechanismus

Atropin wirkt als kompetitiver und reversibler Antagonist an allen muskarinischen Acetylcholinrezeptoren. Der Mechanismus, durch den Atropin die Myopie-Progression verzögert, ist nicht vollständig geklärt, aber es wird angenommen, dass er mit der Stimulierung des skleralen Gewebeumbaus / der skleralen Stärkung zusammenhängt, die die axiale Länge und die Tiefe der Glaskörperkammer reduziert. Die veröffentlichte Literatur liefert Hinweise darauf, dass der Wirkmechanismus von Atropin bei Myopie nicht derselbe ist wie bei mydriatischen/zykloplegischen Indikationen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Atropinsulfat induziert die Mydriasis, indem es die Kontraktion des ringförmigen Schließmuskels der Iris hemmt, sodass sich der Musculus dilatator pupillae zusammenziehen und die Pupille erweitern kann. Es blockiert auch die cholinerge Stimulation des Ziliarmuskels, was durch Lähmung des für die Akkommodation verantwortlichen Muskels zu einer Zykloplegie führt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Ryjunea 0,1 mg/ml wurde in einer Phase-III- Pivotstudie untersucht.

In die 48-monatige, doppelblinde, vehikelkontrollierte klinische Phase-III-Studie (STAR-Studie) wurden 852 Kinder im Alter von 3 bis einschließlich 14 Jahren mit einer Myopie von $-0,50$ dpt bis $-6,0$ dpt aufgenommen. Sie wurden randomisiert und erhielten entweder Ryjunea 0,1 mg/ml, 0,3 mg/ml oder Placebo (Vehikel). In Monat 36 wurden Patienten, die zunächst randomisiert Ryjunea 0,1 mg/ml oder 0,3 mg/ml erhalten hatten, erneut doppelblind randomisiert und setzten entweder die Behandlung mit Ryjunea 0,1 mg/ml oder 0,3 mg/ml fort oder wurden der Vehikelgruppe zugewiesen. Teilnehmer, die ursprünglich in die Vehikelgruppe randomisiert worden waren, wurden dem Erhalt von Ryjunea 0,3 mg/ml zugewiesen. Die Therapietreue betrug in allen Behandlungsgruppen mehr als 97 %.

Das vollständige Analyseset (Full Analysis Set, FAS) umfasste 847 Teilnehmer, die

mindestens 1 Dosis des Prüfpräparats erhielten. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Alter [3 bis < 6 Jahre (3,1 %), 6 bis < 9 Jahre (21,8 %), 9 bis < 12 Jahre (39,1 %) und 12 bis 14 Jahre (36 %)] sowie nach sphärischem Äquivalent (spherical equivalent, SE) bei Baseline [$-0,50$ dpt bis $-3,0$ dpt (61,9 %), $> -3,0$ dpt bis $-6,0$ dpt (31,8 %)], gemessen mittels zyklologischer Autorefraktion.

Die demografischen Merkmale waren in allen Behandlungsgruppen ähnlich. Insgesamt betrug das Durchschnittsalter bei Baseline $10,3 \pm 2,44$ Jahre und reichte von 3 bis 14 Jahren. In allen Gruppen gab es mehr männliche (55,7 %) als weibliche (44,3 %) Teilnehmer. Die meisten Teilnehmer waren Weiße (68,5 %); asiatische Teilnehmer machten 17,5 % des FAS aus. Andere Baseline-Merkmale waren in allen Behandlungsgruppen ähnlich. Das mittlere sphärische Äquivalent (SE) der Teilnehmer bei Baseline betrug $-2,69 \pm 1,309$ dpt und war in allen Behandlungsgruppen ähnlich.

Die eingeschriebenen Studienteilnehmer litten nicht an einer Krankheit mit einer Prädisposition für degenerative Myopie (wie z. B. Marfan-Syndrom oder Stickler-Syndrom) oder an einer Krankheit, die die Sehfunktion bzw. -entwicklung beeinträchtigt (wie z. B. Diabetes mellitus oder eine Chromosomenanomalie). Ferner wurden Teilnehmer mit Amblyopie, Strabismus, Katarakt oder mit primärem Offenwinkel- und Engwinkelglaukom ausgeschlossen.

Wirksamkeit

Der primäre Endpunkt war der Unterschied in der mittleren jährlichen Progressionsrate

der Myopie über 24 Monate zwischen den Behandlungs- und Vehikelgruppen im FAS. Für Ryjunea 0,1 mg/ml wurde ein statistisch signifikanter Unterschied von 0,132 dpt (95 %-KI: 0,061; 0,204) im Vergleich zum Vehikel gezeigt.

Es wurde ein größerer Behandlungseffekt bei Teilnehmern mit einer jährlichen Progressionsrate von 0,5 dpt oder mehr beobachtet. In dieser vorab festgelegten Untergruppe wurde nach 24 Monaten ein Unterschied in der mittleren jährlichen Progressionsrate von 0,207 dpt (95 %-KI: 0,112, 0,302) für 0,1 mg/ml Ryjunea gegenüber dem Vehikel beobachtet, und nach 36 Monaten wurde ein Unterschied im mittleren jährlichen Progressionsindex von 0,154 dpt (95 %-KI: 0,073, 0,236) für 0,1 mg/ml Ryjunea im Vergleich zum Vehikel beobachtet. Ein Unterschied in der mittleren Veränderung des sphärischen Äquivalents (SE) gegenüber Baseline von 0,388 dpt (95 %-KI: 0,190, 0,585) wurde für Ryjunea 0,1 mg/ml im Vergleich zum Vehikel nach 24 Monaten beobachtet, und nach 36 Monaten wurde bei Ryjunea 0,1 mg/ml im Vergleich zum Vehikel eine Differenz der mittleren Änderung des sphärischen Äquivalents von 0,425 dpt (95 %-KI 0,170, 0,681) beobachtet (Tabelle 2). Abbildung 1 zeigt die mittlere Veränderung des SE von Baseline bis Monat 36 in den Behandlungs- und Vehikelgruppen bei Patienten mit einer jährlichen Progressionsrate von 0,5 dpt oder mehr.

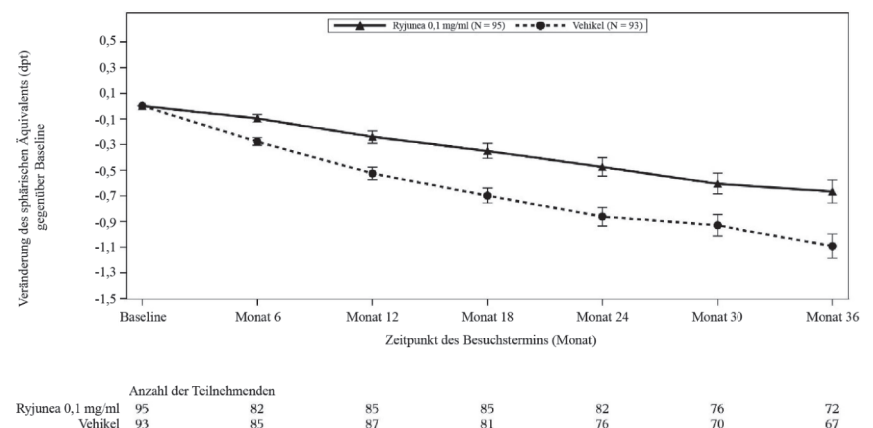
Größere Effektstärken wurden bei jüngeren Altersgruppen beobachtet.

Siehe Tabelle 2 und Abbildung 1

Tabelle 2: STAR-Studie: MMRM-Veränderung des sphärischen Äquivalents (dpt) von Baseline bis Monat 36 bei Patienten mit einer jährlichen Progressionsrate von 0,5 dpt oder mehr

	Vehikel (n = 93)	Ryjunea 0,1 mg/ml (n = 95)
Baseline bis Monat 24	-0,862 (-1,00; -0,72)	-0,474 (-0,61; -0,33)
Unterschied zum Vehikel		0,388 (0,190; 0,585)
Baseline bis Monat 36	-1,091 (-1,27; -0,91)	-0,665 (-0,85; -0,49)
Unterschied zum Vehikel		0,425 (0,170; 0,681)

Abb. 1: STAR-Studie: Mittlere Veränderung des sphärischen Äquivalents (dpt) von Baseline bis Monat 36 bei Patienten im Alter von 3 bis 14 Jahren mit Myopie von $-3,0$ dpt bis $-6,0$ dpt und einer jährlichen Progressionsrate von 0,5 dpt oder mehr.



Ryjunea 0,1 mg/ml Augentropfen, Lösung

Bei einer Untergruppe von 44 Teilnehmern pro Behandlungsgruppe gab es nach 24 Monaten keine statistisch signifikante Verbesserung der Achsenlänge für Ryjunea 0,1 mg/ml im Vergleich zum Vehikel.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurde keine pharmakokinetische Studie mit Kindern und jugendlichen Patienten mit Ryjunea durchgeführt. PK-Daten liegen nur für Erwachsene vor, die eine höhere Dosis Atropinsulfat erhalten haben.

Resorption

In einer Studie an gesunden Probanden wurde nach topischer okularer Gabe von 30 µl Atropinsulfat-Augentropfen 10 mg/ml die mittlere ($\pm$ SD) systemische Bioverfügbarkeit von L-Hyoscyamin mit etwa $64 \pm 29\%$ (Bereich 19 % bis 95 %) im Vergleich zur intravenösen Verabreichung von Atropinsulfat angegeben. Die mittlere ($\pm$ SD) Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) betrug etwa 28 ± 27 Minuten (Bereich 3 bis 60 Minuten), und die mittlere ($\pm$ SD) maximale Plasmaspitzenkonzentration (C_{max}) von L-Hyoscyamin betrug 288 ± 73 pg/ml.

In einer separaten Studie mit Patienten, die sich einer Augenoperation unterzogen, betrug nach topischer okularer Verabreichung von 440 µl Atropinsulfat-Augentropfen 10 mg/ml die mittlere ($\pm$ SD) Plasma- C_{max} von L-Hyoscyamin 860 ± 402 pg/ml.

Verteilung

Atropin verteilt sich weit im ganzen Körper und passiert die Blut-Hirn-Schranke. Bis zu 50 % der Dosis sind proteingebunden.

Biotransformation

Atropin wird in der Leber durch Oxidation und Konjugation in inaktive Metaboliten verstoffwechselt.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 2 bis 5 Stunden. Etwa 50 % der Dosis werden innerhalb von 4 Stunden und 90 % innerhalb von 24 Stunden im Urin ausgeschieden, etwa 30 bis 50 % als unverändertes Arzneimittel.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei drei von vier Kaninchen, die dreimal täglich Atropinsulfat-Augentropfen 0,1 mg/ml erhielten, wurde eine minimale fokale Hyperkeratose des Augenlids bei der Nekropsie beobachtet.

Nach den Angaben in der Literatur gibt es keine Hinweise auf mutagene oder tumor erzeugende Wirkungen von Atropinsulfat.

Oral verabreichtes Atropinsulfat reduzierte die Fertilität von männlichen Ratten bei Expositionen, die so weit über der maximalen menschlichen Exposition liegen, dass dies auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung hinweist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid
Citronensäure (E 330)
Natriumcitrat (E 331)
Natriumchlorid

Natriumhydroxid/ (E 524) / Salzsäure (E 507)
(zur Einstellung des pH-Werts)
Deuteriumoxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 2 Jahre.

Nach erstem Anbruch: 4 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Medikament sind keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer 5-ml-Flaschen aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) mit weißen LDPE-Spitzen und roten Schraubdeckeln aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem Originalitätssicherungsring.

Jede Mehrdosenflasche enthält 2,5 ml Ryjunea 0,1 mg/ml.

Packungsgrößen: 1 oder 3 Mehrdosenflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist gemäß den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finnland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Zulassung:
02.06.2025

10. STAND DER INFORMATION

06.2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

