

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Brimogen, 2 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 2 mg brymonidyny winianu, co odpowiada 1,3 mg brymonidyny.
Substancje pomocnicze: benzalkoniowy chlorek 0,05 mg/ml

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór
Przejrzysty roztwór o lekko żółto-zielonkawym zabarwieniu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Obniżenie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego (IOP) u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub nadciśnieniem ocznym.

- W monoterapii u chorych, u których przeciwwskazane jest miejscowe podawanie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne.

- Wspomagająco wraz z innymi leki obniżającymi ciśnienie wewnątrzgałkowe, kiedy docelowego IOP nie można osiągnąć podawaniem pojedynczego produktu leczniczego (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecane dawkowanie u dorosłych (łącznie z osobami w podeszłym wieku)

Zalecana dawka to 1 kropla do chorego oka (oczu) 2 razy na dobę, w odstępie ok. 12 godzin. Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Podobnie jak w przypadku innych kropli do oczu zaleca się po zakropleniu każdej kropli punktowe uciśnięcie woreczka łzowego w wewnętrznym kącie oka przez ok. minutę, celem zmniejszenia potencjalnego wchłaniania systemowego.

W przypadku stosowania więcej niż jednego leku do oczu, każdy z nich należy podawać z zachowaniem 5–15-minutowej przerwy.

Upośledzenie czynności nerek i wątroby

Stosowanie brymonidyny nie było badane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie przeprowadzono badań klinicznych leku u młodzieży (12-17 lat).

Brymonidyna nie jest zalecana do stosowania u dzieci poniżej 12 lat, a przeciwwskazana u noworodków i niemowląt poniżej 2 lat (patrz punkt 4.3, 4.4 i 4.9). Wiadomo, że u noworodków mogą występować poważne działania niepożądane. Bezpieczeństwo i skuteczność brymonidyny nie były badane u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą
- noworodki i niemowlęta (patrz punkt 4.8).
- pacjenci leczeni inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) oraz środkami przeciwdepresyjnymi wpływającymi na przekąźnictwo noradrenergiczne (np. trójpierścieniowe środki przeciwdepresyjne i mianseryna).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dzieci w wieku 2 lat i starsze, a zwłaszcza w wieku od 2 do 7 lat i (lub) o masie ciała mniejszej lub równej 20 kg powinny być leczone szczególnie ostrożnie i ściśle monitorowane ze względu na często występującą patologiczną senność (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężką lub niestabilną i niekontrolowaną chorobą wieńcową.

W badaniach klinicznych brymonidyny 12,7% pacjentów skarżyło się na miejscowe reakcje alergiczne w okolicach oczu (szczegółowe informacje – patrz pkt. 4.8). W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych należy przerwać podawanie leku.

Opóźnione reakcje nadwrażliwości oczu były zgłaszane przy stosowaniu 0,2% roztworu brymonidyny, w niektórych przypadkach miało to związek z podwyższonym ciśnieniem śródgałkowym.

Brymonidynę należy stosować ostrożnie u chorych z depresją, niewydolnością naczyń mózgowych i/lub wieńcowych, zespołem Raynauda, niedociśnieniem ortostatycznym oraz zarostowym zapaleniem naczyń.

Nie badano działania brymonidyny u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby i/lub nerek. Z tego względu w leczeniu tych grup pacjentów zaleca się szczególną ostrożność.

Środek konserwujący zawarty w produkcie leczniczym Brimogen – benzalkoniowy chlorek, może wywoływać podrażnienie oczu. Należy unikać kontaktu produktu leczniczego z miękkimi soczewkami kontaktowymi. Należy je zdjąć przed zakropieniem leku i założyć ponownie nie wcześniej niż po upływie 15 minut od zakropienia. Lek wywołuje zmianę zabarwienia miękkich soczewek kontaktowych.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane jest stosowanie brymonidyny u pacjentów przyjmujących inhibitory monoaminooksydazy (MAO) oraz u pacjentów leczonych środkami przeciwdepresyjnymi wpływającymi na przekąźnictwo noradrenergiczne (np. trójpierścieniowe środki przeciwdepresyjne i mianseryna), (patrz punkt 4.3)

Chociaż w przypadku brymonidyny nie przeprowadzono swoistych badań interakcji, należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia działania addycyjnego lub nasilenia działania przy jej podawaniu razem z lekami hamującymi czynność OUN: alkoholem, barbituranami, opioidami, lekami uspokajającymi i znieczulającymi.

Brak danych dotyczących stężenia katecholamin we krwi po podaniu brymonidyny. Zaleca się jednak zachowanie ostrożności u pacjentów zażywających leki, które mogą wpływać na metabolizm i wychwyty amin katecholowych, np. chlorpromazyny, metylofenidatu, rezerpiny.

U niektórych pacjentów po podaniu brymonidyny obserwowano nieznaczne spadki ciśnienia krwi, bez znaczenia klinicznego. W przypadku stosowania leków obniżających ciśnienie krwi i/lub glikozydów nasercowych równocześnie z brymonidyną, zaleca się ostrożność.

Podobnie ostrożność należy zachować na początku leczenia lub w przypadku zmiany dawki produktu leczniczego działającego ogólnie (bez względu na postać farmaceutyczną), który może wchodzić w interakcję z agonistami receptorów alfa-adrenergicznych lub zmieniać ich aktywność (jak izoprenalina czy prazosyna).

4.6 Cięża i laktacja

Bezpieczeństwo stosowania w okresie ciąży u ludzi nie zostało ustalone. W badaniach na zwierzętach brymonidyny winian nie spowodował żadnych efektów teratogennych. U królików brymonidyny winian w stężeniach wyższych niż dawki osiągnęte podczas leczenia ludzi był przyczyną zwiększonej

częstości utraty zarodków w okresie przedimplantacyjnym oraz wywoływał pourodzeniowe spowolnienie wzrostu zwierząt. Lek należy stosować w ciąży tylko jeśli korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Nie wiadomo, czy brymonidyna przenika do mleka matki. Substancja jest wydzielana do mleka karmiących samic szczura. Nie należy stosować brymonidyny u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Brymonidyna ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn.

Lek może wywoływać zmęczenie i (lub) senność co może upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Brymonidyna może powodować zamazane lub nieprawidłowe widzenie co z kolei może niekorzystnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn, szczególnie w nocy lub przy słabym oświetleniu. Należy odczekać aż wyżej wymienione objawy ustąpią zanim przystąpi się do prowadzenia pojazdu lub obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: suchość w ustach, przekrwienie spojówek oraz uczucie pieczenia/palenia oczu, występujące u 22-25% pacjentów. Zwykle są to objawy przemijające i nieczęsto na tyle poważne, by wymagały przerwania leczenia.

W badaniach klinicznych u 12,7% pacjentów obserwowano objawy alergicznych reakcji ocznych wymagających odstawienia leku u 11,5% leczonych. Objawy zwykle pojawiały się po 3 do 9 miesięcy od rozpoczęcia terapii.

W każdym przedziale częstości objawów zostały one wymienione w kolejności zmniejszającej się ciężkości. Do klasyfikacji występowania działań niepożądanych użyto następującej terminologii:

bardzo częste	($\geq 1/10$);
częste	($\geq 1/100$ do $<1/10$);
niezbyt częste	($\geq 1/1000$ do $<1/100$);
rzadkie	($\geq 1/10000$ do $<1/1000$);
bardzo rzadkie	($<1/10000$);
nieznane	(nie można określić częstości ich występowania na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia serca

niezbyt częste: - palpitacje/arytmie
(w tym bradykardia i tachykardia)

Zaburzenia układu nerwowego

bardzo częste: - bóle głowy
- senność

częste: - zawroty głowy
- zaburzenia smaku

bardzo rzadkie: - omdlenia

Zaburzenia oka

bardzo częste: - podrażnienie oczu (przekrwienie, pieczenie i kłucie, świąd, uczucie ciała obcego w oku, przerost grudek chłonnych spojówek),
- niewyraźne widzenie
- alergiczne zapalenie powiek, alergiczne zapalenie powiek i spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, oczne reakcje alergiczne oraz grudekowe zapalenie spojówek

- częste:
- miejscowe podrażnienie (przekrwienie i obrzęk powiek, zapalenie powiek, obrzęk i patologiczna wydzielina ze spojówek, ból oka i łzawienie).
 - światłowstręt
 - nadżerka i przebarwienia rogówki
 - suchość oka
 - zblednięcie spojówki
 - zaburzenia widzenia
 - zapalenie spojówek
- bardzo rzadkie:
- zapalenie tęczówki
 - zwężenie źrenicy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

- częste:
- objawy ze strony górnych dróg oddechowych
- niezbyt częste:
- suchość w nosie
- rzadkie:
- zaburzenia oddychania

Zaburzenia żołądka i jelit

- bardzo częste:
- suchość w ustach
- częste:
- objawy ze strony żołądka i jelit

Zaburzenia naczyniowe

- bardzo rzadkie:
- nadciśnienie
 - niedociśnienie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

- bardzo częste:
- zmęczenie
- częste:
- astenia

Zaburzenia układu immunologicznego

- niezbyt częste:
- układowe reakcje alergiczne

Zaburzenia psychiczne

- niezbyt częste:
- depresja
- bardzo rzadkie:
- bezsenność

Poniższe działania niepożądane zostały zaobserwowane po wprowadzeniu leku na rynek, podczas praktyki klinicznej. Ponieważ poniższe objawy były zgłaszane dobrowolnie i dotyczą populacji o nieznanym rozmiarze, nie da się określić częstości ich występowania.

Nieznane:

Zaburzenia oczu

- zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego (zapalenie błony naczyniowej przedniego odcinka oka)
- świąd powiek

Zaburzenia skóry i tkanek podskórnych

- reakcje skórne w tym rumień, obrzęk twarzy, świąd, wysypka i rozszerzenie naczyń

U noworodków i niemowląt otrzymujących brymonidynę jako część terapii jaskry wrodzonej, obserwowano objawy przedawkowania – takie jak utrata przytomności, letarg, senność, niedociśnienie, hipotonia, bradykardia, spadek temperatury ciała, sinica, błądź, depresja oddechowa i bezdech (patrz punkt 4.3).

Podczas trzymiesięcznego badania trzeciej fazy z udziałem dzieci w wieku 2-7 lat, cierpiących na jaskrę niedostatecznie kontrolowaną beta-blokerami, obserwowano wysoką (55%) częstość występowania patologicznej senności podczas podawania brymonidyny jako leku uzupełniającego. U 8% dzieci objawy były nasilone, a u 13% z tej grupy konieczne było odstawienie leku. Częstość senności malała wraz ze wzrostem wieku leczonych, i była najniższa (25%) wśród siedmiolatków.

Większe znaczenie odgrywała tu jednak masa dziecka. Senność występowała częściej u tych dzieci, które ważyły więcej niż lub 20 kg (63%) w porównaniu z tymi, które ważyły więcej niż 120 kg (25%) (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie w przypadku stosowania miejscowego (dorośli)

W przypadku stosowania miejscowego zgłoszone przypadki pokrywają się z wymienionymi powyżej w punkcie działania niepożądane.

Przedawkowanie w wyniku przypadkowego połknięcia (dorośli)

Jest bardzo mało danych na temat przypadkowego połknięcia bromonidyny przez dorosłych pacjentów. Do tej pory zgłoszony był jeden przypadek spadku ciśnienia. Po epizodzie spadku ciśnienia odnotowano nadciśnienie z odbicia.

Leczenie przedawkowania w wyniku połknięcia leku obejmuje terapię wspomagającą i objawową; powinna być utrzymana drożność dróg oddechowych pacjenta.

Doustne przedawkowanie innych agonistów receptorów alfa-2 może być przyczyną spadku ciśnienia, astenii, wymiotów, letargu, sedacji, bradykardii, arytmii, zwężenia źrenic, bezdechu, hipotonii, spadku temperatury ciała, depresji oddechowej i drgawek.

Dzieci

Istnieją opublikowane doniesienia o poważnych działaniach niepożądanych po niezamierzonym połknięciu brymonidyny przez dzieci. Obserwowane w tej grupie objawy obejmowały hamowanie OUN, zazwyczaj przejściową śpiączkę lub obniżenie świadomości, hipotonię, bradykardię, hipotermię i bezdech, i wymagały przyjęcia dzieci na oddział intensywnej terapii, a niekiedy także intubacji. Wszyscy pacjenci wrócili do pełni zdrowia, zwykle w ciągu 6-24 godzin.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: sympatykomimetyki stosowane w leczeniu jaskry
Kod ATC: S01E A 05.

Brymonidyna jest selektywnym agonistą receptorów adrenergicznych alfa-2, działającym na nie 1000 razy silniej niż receptory adrenergiczne alfa-1. Dzięki selektywności nie rozszerza źrenic i nie powoduje skurczu naczyń włosowatych związanego z ksenograftami siatkówki oka. Miejscowe podanie brymonidyny winianu obniża u ludzi ciśnienie śródgałkowe przy minimalnym oddziaływaniu na układ sercowo-naczyniowy i oddechowy.

Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania leku u pacjentów z astmą oskrzelową, wynika z nich, że lek nie powoduje w tej grupie działań niepożądanych.

Brymonidyna to lek o szybkim początku działania, a maksymalny efekt hipotensyjny występuje po 2 h od momentu podania. W dwóch rocznych badaniach substancja ta obniżała ciśnienie wewnątrzgałkowe średnio o 4-6 mmHg.

Badania fluorofotometryczne prowadzone na zwierzętach i u ludzi sugerują, że brymonidyny winian ma podwójny mechanizm działania. Obniża ciśnienie śródgałkowe przez zmniejszenie wytwarzania cieczy wodnistej oraz poprawę jej odpływu drogą naczyniówkowo-twardówkową.

Z badań klinicznych wynika, że brymonidyna jest skuteczna w połączeniu z beta-blokerami.

Krótkoterminowe badania wskazują, że lek ma klinicznie istotny efekt addycyjny w połączeniu z trawoprostem (6 tygodni) i latanoprostem (3 miesiące).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

a) Charakterystyka ogólna

Po miejscowym podawaniu 0,2% roztworu dwa razy na dobę przez 10 dni stężenie leku w osoczu było niewielkie (średnie C_{max} – 0,06 ng/ml kumulacja we krwi była niewielka po wielokrotnym podaniu (2 razy na dobę przez 10 dni). W stanie stacjonarnym, pole pod krzywą „stężenie-czas” do 12 godzin (AUC 0-12h) wynosiło 0,31 ng·hr/ml, podczas gdy po pierwszej dawce – 0,23 ng·hr/ml. U ludzi po podaniu miejscowym średni pozorny okres półtrwania w krążeniu ogólnym wynosi około 3 godzin. Brymonidyna po podaniu miejscowym wiąże się z białkami osocza w około 29%. Brymonidyna, tak *in vitro* jak i *in vivo* wiąże się odwracalnie z melaniną obecną w tkankach oka. Po dwóch tygodniach zakraplania do oczu jej stężenie w tęczęwce, ciele rzęskowym i naczyniówce/siatkówce było 3-17 razy wyższe niż po jednorazowym podaniu. W nieobecności melaniny nie dochodzi do akumulacji.

Znaczenie wiązania z melaniną u ludzi pozostaje niewyjaśnione. Podczas biomikroskopowego badania oczu pacjentów leczonych brymonidyną przez okres do jednego roku nie wykryto jednak znaczących klinicznie miejscowych działań niepożądanych, podobnie jak nie stwierdzono znaczącej toksyczności miejscowej w rocznym badaniu na małpach, którym aplikowano brymonidyny winian w dawce około czterokrotnie wyższej niż te zalecane w leczeniu ludzi.

Po podaniu doustnym brymonidyna jest u ludzi dobrze wchłaniana i szybko wydalana. Większa część dawki (ok. 75%) jest wydalana w postaci metabolitów w moczu w ciągu 5 dni; w moczu nie wykrywa się niezmienionego leku. Wyniki badań *in vitro* z użyciem ludzkiej i zwierzęcej wątroby wskazują, że metabolizm jest w dużym stopniu zależny od oksydazy aldehydowej i cytochromu P450. Stąd wydalanie z organizmu wydaje się być związane głównie z metabolizmem w wątrobie.

Profil kinetyczny:

Po jednorazowym, miejscowym podaniu 0,08%, 0,2% i 0,5% roztworu nie obserwowano dużych odchyłeń od zasady proporcjonalności dawki dla C_{max} i AUC w osoczu.

b) Charakterystyka u pacjentów

Charakterystyka u pacjentów w podeszłym wieku:

Po podaniu pojedynczej dawki C_{max} , AUC i pozorny okres półtrwania brymonidyny są podobne u osób starszych (w wieku 65 lat lub powyżej) i u młodych dorosłych, co wskazuje, że systemowe wchłanianie i eliminacja nie zależą od wieku.

Na podstawie danych z trzymiesięcznego badania klinicznego, w którym uczestniczyli także pacjenci w podeszłym wieku można powiedzieć, że ogólnoustrojowe narażenie na brymonidynę jest bardzo małe.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie wykazują specjalnego niebezpieczeństwa dla ludzi w oparciu o konwencjonalne badania farmakologiczne bezpieczeństwa, toksyczności po wielokrotnym podawaniu, genotoksyczności, rakotwórczości i toksyczności reprodukcyjnej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek
Alkohol poliwinylowy
Sodu chlorek
Sodu cytrynian
Kwas cytrynowy jednowodny
Woda oczyszczona
Sodu wodorotlenek 1 M (dla ustalenia pH)
Kwas solny 1 M (dla ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

Po pierwszym otwarciu: 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 ml lub 10 ml roztworu w butelkach wykonanych z białego polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) z przezroczystym kropłomierzem z tego samego materiału, o pojemności ok. 35 mikrolitrów i białą zakrętką z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE).

Wielkość opakowań: 1 x 5 ml, 3 x 5 ml, 6 x 5 ml, 1 x 10 ml, 3 x 10 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Generics [UK] Ltd
Albany Gate Darkes Lane, Potters Bar
Hertfordshire EN6 1AG
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16356

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

18.01.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO