

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 2 mg brymonidyny winianu (*Brimonidini tartras*), co odpowiada 1,3 mg brymonidyny.

Jedna kropla produktu (około 35 mikrolitrów) zawiera 70 mikrogramów brymonidyny winianu.

Substancja pomocnicza: chlorek benzalkoniowy 0,05 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Klarowny roztwór koloru jasnozielonożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- W monoterapii u pacjentów, u których miejscowe stosowanie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne jest przeciwwskazane.
- W leczeniu skojarzonym z innymi lekami obniżającymi ciśnienie śródgałkowe, jeżeli redukcja ciśnienia nie jest osiągnięta po zastosowaniu pojedynczego leku (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecane dawkowanie u dorosłych (w tym u pacjentów w podeszłym wieku)

Zaleca się stosować jedną kroplę produktu Brimodiol do chorego oka (oczu) dwa razy na dobę, w odstępach około 12 godzin. Pacjenci w podeszłym wieku nie wymagają zmiany dawkowania.

Podobnie jak w przypadku innych rodzajów kropli do oczu, aby zmniejszyć możliwość wchłonięcia brymonidyny do krążenia ogólnego, zaleca się uciśnięcie worka spojówkowego w przyśrodkowej części szpary powiekowej (ucisk punktowy) przez jedną minutę. Ucisk powinien nastąpić natychmiast po wkropleniu każdej kropli.

W przypadku stosowania więcej niż jednego leku do oczu, zaleca się zachowanie co najmniej 5-15 minut przerwy między ich podaniem.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Nie prowadzono badań dotyczących stosowania brymonidyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie prowadzono badań klinicznych z udziałem młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat).

Nie zaleca się stosowania brymonidyny u dzieci poniżej 12 lat oraz stosowanie jest przeciwwskazane u noworodków i dzieci poniżej 2 lat (patrz punkt 4.3, punkt 4.4 i punkt 4.9).

Odnotowano występowanie ciężkich działań niepożądanych u noworodków. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania brymonidyny u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- U noworodków i dzieci poniżej 2 lat (patrz punkt 4.8).
- U pacjentów leczonych inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) oraz lekami przeciwdepresyjnymi wpływającymi na przewodnictwo noradrenergiczne (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i mianseryna).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U dzieci w wieku 2 lat lub starszych, szczególnie w wieku od 2 do 7 lat i (lub) z masą ciała poniżej 20 kg, produkt należy stosować ostrożnie i ściśle monitorować stan pacjenta z uwagi na często obserwowaną patologiczną senność (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów z nasiloną lub niestabilną i niepoddającą się leczeniu chorobą układu sercowo-naczyniowego.

U niektórych pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych (12,7%) odnotowano przypadki reakcji nadwrażliwości w obrębie oczu po podaniu brymonidyny (szczegółowe dane, patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych, należy przerwać leczenie brymonidyną.

Po podaniu brimonidyny zgłaszano opóźnione reakcje nadwrażliwości dotyczące oczu, przy czym niektóre ze zgłoszeń określono jako powiązane ze wzrostem ciśnienia wewnątrz oka.

Brymonidynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z depresją, niewydolnością krążenia mózgowego lub wieńcowego, zespołem Raynauda, niedociśnieniem ortostatycznym lub zakrzepowo-zarostowym zapaleniem naczyń.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania brymonidyny u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku stosowania brymonidyny w tych grupach pacjentów.

Środek konserwujący będący składnikiem produktu Brimodiol, benzalkoniowy chlorek, może wywoływać podrażnienie oczu. Należy unikać kontaktu produktu z miękkimi soczewkami kontaktowymi. Należy usunąć soczewki kontaktowe przed zakropieniem i odczekać co najmniej 15 minut przed ponownym ich założeniem. Substancja ta może zmieniać zabarwienie soczewek kontaktowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brimodiol jest przeciwwskazany u pacjentów leczonych inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) oraz lekami przeciwdepresyjnymi wpływającymi na przewodnictwo noradrenergiczne (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i mianseryna); (patrz punkt 4.3).

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji brymonidyny z innymi produktami leczniczymi. Należy jednak uwzględnić możliwość działania addytywnego lub nasilania działania gdy produkt jest

stosowany z lekami hamującymi czynność OUN (alkohol, barbiturany, opioidy, leki uspokajające, anestetyki).

Brak danych dotyczących wpływu brymonidyny na poziom amin katecholowych we krwi. Niemniej jednak należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących produkty mogące wpływać na metabolizm lub wychwyty z krążenia amin np. chlorpromazyne, metylofenidat, rezerpina.

Po podaniu brymonidyny, u niektórych pacjentów obserwowano obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, które jednak nie miało znaczenia klinicznego. Należy zachować ostrożność, stosując brymonidynę równolegle z lekami przeciwnadciśnieniowymi i (lub) glikozydami nasercowymi.

Należy zachować ostrożność rozpoczynając podawanie lub zmieniając dawkowanie produktu stosowanego ogólnie (niezależnie od postaci farmaceutycznej), który może wchodzić w interakcje z α -adrenergicznymi agonistami lub wpływać na ich działanie, tj. agoniści lub antagoniści receptorów adrenergicznych np. (izoprenalina, prazosyna).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu w ciąży u ludzi. W badaniach na zwierzętach brymonidyny winian nie wykazywał działania teratogennego. W stężeniach w osoczu przekraczających obserwowane u ludzi, brymonidyny winian powodował u królików zwiększenie odsetka strat przedimplantacyjnych i zahamowanie wzrostu potomstwa po urodzeniu. Brimodiol można stosować w ciąży wyłącznie, jeżeli korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Nie wiadomo, czy brymonidyna przenika do mleka kobiet. Brymonidyna przenika natomiast do mleka samic szczurów. Nie należy stosować produktu Brimodiol w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brimodiol może wywoływać uczucie zmęczenia i (lub) senność, które mogą upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Brymonidyna może prowadzić także do zaburzeń ostrości wzroku i (lub) zaburzeń widzenia, które mogą upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, szczególnie w nocy lub w ograniczonych warunkach oświetleniowych.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane, występujące u 22 do 25% pacjentów, obejmują suchość jamy ustnej, przekrwienie gałki ocznej oraz uczucie pieczenia/kłucia oczu. Działania te mają zwykle charakter przemijający i nie wymagają przerwania leczenia.

Objawy reakcji alergicznych dotyczących oczu występowały u 12,7% osób uczestniczących w badaniach klinicznych (będąc przyczyną przerwania uczestnictwa w badaniu u 11,5% pacjentów). Reakcje te w większości przypadków występowały między 3. a 9. miesiącem leczenia.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstość występowania działań niepożądanych uszeregowana jest na podstawie następującej klasyfikacji:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia serca

Niezbyt często: - kołatanie serca/arytmia (w tym bradykardia i tachykardia)

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: - ból głowy;
- senność.

Często: - zawroty głowy;
- zaburzenia smaku.

Bardzo rzadko: - omdlenie.

Zaburzenia oka

Bardzo często: - podrażnienie gałek ocznych, włączając reakcje alergiczne (przekrwienie, pieczenie i klucie, świąd, uczucie ciała obcego, pęcherzyki spojówkowe);
- zamglone widzenie.

Często: - miejscowe podrażnienie (obrzęk i przekrwienie powiek, zapalenie brzegów powiek, obrzęk spojówek z obecnością wydzieliny w worku spojówkowym, ból oka i łzawienie);
- światłowstręt;
- uszkodzenia i przebarwienia nabłonka rogówki;
- suchość oczu;
- zblednięcie spojówek;
- zaburzenia widzenia;
- zapalenie spojówek.

Bardzo rzadko: - zapalenie tęczówki (zapalenie błony naczyniowej przedniego odcinka oka);
- zwężenie źrenicy.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: - objawy dotyczące górnych dróg oddechowych;

Niezbyt często: - suchość błony śluzowej nosa;

Rzadko: - duszność.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: - suchość błony śluzowej jamy ustnej;

Często: - objawy żołądkowo-jelitowe.

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: - nadciśnienie tętnicze;
- niedociśnienie tętnicze.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: - zmęczenie;

Często: - osłabienie (astenia).

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: - uogólnione reakcje alergiczne.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: - depresja;

Bardzo rzadko: - bezsenność;

Poniżej wymienione działania niepożądane pochodzą ze spontanicznych zgłoszeń populacji o nieznanym rozmiarze, dlatego też częstość ich występowania została określona jako nieznaną.

Częstość nieznaną:

Zaburzenia oka

- zapalenie błony śluzowej oka i ciała rzęskowego (zapalenie błony naczyniowej przedniego odcinka oka);
- świąd powiek.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Reakcje skórne obejmujące rumień, obrzęk twarzy, świąd, wysypkę i rozszerzenie naczyń krwionośnych.

U noworodków i niemowląt, u których elementem terapii wrodzonej jaskry było stosowanie brymonidyny, obserwowano objawy jej przedawkowania, takie jak: utrata świadomości, letarg, senność, spadek ciśnienia tętniczego, obniżenie napięcia mięśni, bradykardia, hipotermia, sinica, błądliwość, zahamowanie oddechu i bezdech (patrz punkt 4.3).

W trzymiesięcznym badaniu trzeciej fazy z udziałem dzieci w wieku od 2 do 7 lat, z jaskrą niedostatecznie kontrolowaną za pomocą beta-adrenolityków, stwierdzono, że stosowaniu brymonidyny jako leczenia uzupełniającego towarzyszyła wysoka częstość występowania senności (55%). U 8% dzieci objaw ten był ciężki, a u 13% pacjentów leczenie przerwano. Częstość występowania senności zmniejszała się wraz z wiekiem, najmniejsza była w grupie siedmiolatków (25%). Jednak większy wpływ na jej występowanie miała masa ciała. Objaw ten stwierdzano częściej u dzieci z masą ciała ≤ 20 kg (63%) w porównaniu do pacjentów ważących > 20 kg (25%) (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie po podaniu produktu do oka:

U dorosłych nie opisywano przypadków przedawkowania produktu podczas stosowania miejscowego do oczu. Jednak objawy przedawkowania brymonidyny (utrata świadomości, spadek ciśnienia tętniczego, obniżone napięcie mięśni, bradykardia, hipotermia, sinica i bezdechy) obserwowano u noworodków i niemowląt, u których stanowiła ona część leczenia jaskry wrodzonej.

Przedawkowanie po podaniu ogólnoustrojowym w wyniku przypadkowego spożycia:

Opisano dwa przypadki wystąpienia objawów niepożądanych po nieumyślnym przyjęciu 9-10 kropli brymonidyny przez osoby dorosłe. U pacjentów stwierdzono spadek ciśnienia tętniczego, ponadto u jednego z nich 8 godzin po przyjęciu produktu wystąpił epizod reaktywnego nadciśnienia. U obu pacjentów objawy w pełni ustąpiły po 24 godzinach. Nie obserwowano żadnych objawów niepożądanych u trzeciego pacjenta, który przyjął doustnie nieznaną ilość brymonidyny.

Postępowanie w przypadku doustnego przedawkowania obejmuje terapię wspomagającą i objawową; należy utrzymywać czynność dróg oddechowych pacjenta.

U dzieci także opisywano lub zgłaszano przypadki występowania ciężkich działań niepożądanych po przypadkowym spożyciu brymonidyny. U pacjentów występowały objawy depresji ośrodkowego układu nerwowego, zwykle przemijająca śpiączka lub ograniczenie stanu świadomości, letarg, senność, obniżenie napięcia mięśni, bradykardia, hipotermia, błądliwość, zahamowanie oddychania i bezdech, co było powodem przyjęcia do oddziału intensywnej terapii, a w przypadku wskazań także intubacji. U wszystkich dzieci zwykle w ciągu 6-24 godzin obserwowano pełen powrót do zdrowia.

Doustne przedawkowanie innych leków alfa-2-adrenergicznych prowadziło do wystąpienia objawów

takich jak niedociśnienie, osłabienie, wymioty, letarg, uspokojenie, bradykardia, zaburzenia rytmu serca, zwężenie źrenicy, bezdech, obniżone napięcie mięśni, hipotermia, depresja oddychania i drgawki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Sympatykomimetyki stosowane w leczeniu jaskry
Kod ATC: S 01 EA 05

Brymonidyna jest agonistą receptora α_2 -adrenergicznego, którego powinowactwo do receptorów α_2 -adrenergicznych jest 1000 razy większe niż do receptorów α_1 -adrenergicznych. Dzięki temu brymonidyna nie powoduje rozszerzenia źrenic ani skurczu naczyń włosowatych po przeszczepieniach ksenogenicznych siatkówki ludzkiej.

U ludzi, brymonidyny winian po podaniu do worka spojówkowego zmniejsza ciśnienie śródgałkowe, w minimalnym stopniu wpływając na czynność układu sercowo-naczyniowego i układu oddechowego.

Dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z astmą oskrzelową są ograniczone; wynika z nich, że działania niepożądane nie są w tej grupie pacjentów nasilone.

Brymonidyna wykazuje szybki początek działania, a maksymalne działanie hipotensyjne brymonidyny występuje 2 godziny po podaniu. W trwających rok badaniach klinicznych brymonidyna obniżyła wartości ciśnienia śródgałkowego o około 4-6 mmHg.

W badaniach fluorofotometrycznych u zwierząt i ludzi stwierdzono, że brymonidyny winian wykazuje podwójny mechanizm działania. Przymuszcza, że brymonidyna obniża ciśnienie śródgałkowe przez zmniejszenie wytwarzania cieczy wodnistej i zwiększenie odpływu naczyniówkowo-twardówkowego.

Badania kliniczne wskazują, że brymonidyna może być skutecznie kojarzona z beta-blokerami stosowanymi miejscowo. Krótkookresowe badania kliniczne sugerują także, że brymonidyna wykazuje istotne klinicznie działanie addytywne w połączeniu z trawoprostem (6 tygodni) i latanoprostem (3 miesiące).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

a) Charakterystyka ogólna

Po 10 dniach podawania do worka spojówkowego roztworu 0,2% dwa razy na dobę, obserwowano małe stężenia brymonidyny w osoczu (C_{max} wynosił średnio 0,06 ng/ml). Po wielokrotnym podaniu produktu (2 razy na dobę przez 10 dni) odnotowano niewielkiego stopnia kumulację produktu we krwi. Pole powierzchni pod krzywą stężenia, w ciągu 12 godzin (AUC_{0-12h}) wynosiło w warunkach stacjonarnych 0,31 ng·h/ml, w porównaniu do 0,23 ng·h/ml po dawce pojedynczej. Średni okres półtrwania w krążeniu ogólnym po miejscowym podaniu produktu wynosił średnio około 3 godziny.

Po miejscowym podaniu około 29% brymonidyny wiąże się z białkami osocza.

In vitro i *in vivo* brymonidyna wiąże się odwracalnie z melaniną w tkankach oka. Po 2 tygodniach miejscowego stosowania produktu, stężenia brymonidyny w tęczówce, ciałku rzęskowym oraz naczyniówce i siatkówce były 3 do 17 razy wyższe niż po podaniu dawki pojedynczej. Nie stwierdzono kumulacji produktu w przypadku braku melaniny.

Znaczenie wiązania się z melaniną u ludzi nie zostało wyjaśnione. Nie stwierdzono jednak niekorzystnych działań niepożądanych ze strony narządu wzroku w badaniach biomikroskopowych

oczu pacjentów leczonych brymonidyną przez okres do 1 roku. Objawów toksycznego wpływu na narząd wzroku nie stwierdzono także w badaniach na małpach, którym przez okres roku podawano dawkę brymonidyny winianu przekraczającą czterokrotnie dawki zalecane u ludzi.

Po podaniu doustnym u ludzi, brymonidyna ulega szybkiemu wchłanianiu z przewodu pokarmowego, a następnie szybkiej eliminacji z organizmu. Większa część dawki (około 75%) jest wydalona w ciągu 5 dni z moczem w postaci metabolitów. Nie stwierdzono obecności niezmienionego leku w moczu. Badania *in vitro* z użyciem tkanki wątrobowej zwierząt i ludzi wskazują, że przemiany metaboliczne brymonidyny zachodzą głównie przy udziale oksydazy aldehydowej i cytochromu P450. Z tego względu główną drogą eliminacji leku z krążenia ogólnego jest metabolizm wątrobowy.

Profil kinetyczny:

Nie stwierdzono dużych odstępstw od proporcjonalnej zależności między dawką brymonidyny i wartościami C_{max} i AUC w osoczu po jednorazowym podaniu leku w stężeniu 0,08 %, 0,2 % i 0,5 %.

b) Profil farmakokinetyczny w grupach pacjentów

Profil farmakokinetyczny u pacjentów w podeszłym wieku:

C_{max} , AUC i okres półtrwania brymonidyny po jednorazowym podaniu leku przyjmują podobne wartości u osób w podeszłym wieku (65 lat lub więcej) i u młodych dorosłych. Obserwacje te wskazują na brak zależności między wiekiem i penetracją leku do krążenia ogólnego oraz jego eliminacją.

Trwające 3 miesiące badania kliniczne z udziałem pacjentów w podeszłym wieku wykazały bardzo niewielką penetrację leku do krążenia ogólnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i działania karcynogennego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek
Alkohol poliwinylowy
Sodu chlorek
Sodu cytrynian
Kwas cytrynowy jednowodny
Woda do wstrzykiwań produkcyjna
Kwas solny 1 M (w celu dostosowania pH)
Sodu wodorotlenek 1 M (w celu dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

Po pierwszym otwarciu: 4 tygodnie

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 ml roztworu w butelkach barwy białej z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) z przezroczystą końcówką kroplomierza z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) i białą zakrętką z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE), w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 1 x 5 ml, 3 x 5 ml, 6 x 5 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SUN-FARM Sp. z o.o.
Człkówka 75
05-340 Kolbiel

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO