

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Britisan, 2 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 2 mg brymonidyny winianu (*Brimonidini tartras*), co odpowiada 1,3 mg/ml brymonidyny oraz 5,0 mg tymololu (*Timololum*) w postaci tymololu maleinianu (6,8 mg).

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przezroczysty, zielonkawożółty roztwór niezawierający stałych cząstek.

Roztwór o pH między 6,5 a 7,3 i osmolarności 260-330 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Obniżanie ciśnienia śródgałkowego u pacjentów z przewlekłą jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których miejscowe stosowanie leku beta-adrenolitycznego było niewystarczająco skuteczne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Zalecana dawka to jedna kropla produktu Britisan do chorego oka (oczu) dwa razy na dobę, co około 12 godzin. Jeśli stosuje się więcej niż jeden lek do oczu, między podaniem kolejnych kropli należy zachować przerwę co najmniej 5 minut.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu Britisan jest przeciwwskazane u noworodków i niemowląt (w wieku poniżej 2 lat), patrz punkty 4.3, 4.4, 4.8 i 4.9.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności brymonidyny z tymololem u dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do 17 lat), dlatego nie zaleca się stosowania w tej grupie wiekowej (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Stosowanie w zaburzeniach czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania brymonidyny z tymololem u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów.

Sposób stosowania

Tak jak w przypadku wszystkich kropli do oczu, bezpośrednio po podaniu każdej kropli zaleca się uciskanie przez 2 minuty woreczka łzowego przy kącie przyśrodkowym szpary powiekowej (okluzja punktowa) w celu zmniejszenia ewentualnego wchłaniania leku do krążenia ogólnego. Takie działanie pozwala zmniejszyć ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych i zwiększyć miejscowe działanie leku.

Aby zapobiec zakażeniu oka lub zanieczyszczeniu kropli do oczu, nie wolno dopuścić do kontaktu końcówki zakraplacza z jakąkolwiek powierzchnią.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Choroba dróg oddechowych z nadreaktywnością, w tym astma oskrzelowa występująca obecnie lub w przeszłości, ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc.
- Bradykardia zatokowa, zespół chorego węzła zatokowego z blokiem zatokowo-przedsionkowym, blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia niewyrównany przez zastosowanie stymulatora serca, jawna niewydolność serca, wstrząs kardiogeny.
- Stosowanie u noworodków i niemowląt (w wieku poniżej 2 lat), patrz punkt 4.8.
- U pacjentów leczonych inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO).
- U pacjentów leczonych lekami przeciwdepresyjnymi wpływającymi na neuroprzekąźnictwo noradrenergiczne (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i mianseryna).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 2 lat i starszych, zwłaszcza w wieku od 2 do 7 lat i (lub) o masie ciała ≤ 20 kg, należy zachować ostrożność podczas leczenia i uważnie kontrolować ich stan ze względu na dużą częstość i nasilenie senności. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności brymonidyny z tymololem u dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do 17 lat), patrz punkty 4.2 i 4.8.

U niektórych pacjentów stosowanie brymonidyny z tymololem w ramach badań klinicznych powodowało wystąpienie ocznych reakcji typu alergicznego (alergiczne zapalenie spojówek i alergiczne zapalenie powiek). Alergiczne zapalenie spojówek występowało u 5,2% pacjentów, rozpoczynało się zwykle po 3 do 9 miesiącach i było przyczyną przerwania leczenia u 3,1% pacjentów. Alergiczne zapalenie powiek zgłaszano niezbyt często ($<1\%$). W razie wystąpienia reakcji alergicznych należy przerwać stosowanie brymonidyny z tymololem.

Podczas stosowania do oka 0,2% roztworu winianu brymonidyny notowano występowanie ocznych reakcji nadwrażliwości typu późnego, a niektóre z nich wiązały się ze zwiększeniem ciśnienia śródgałkowego.

Tak jak inne leki do stosowania miejscowego do oka, brymonidyna i tymolol mogą być wchłaniane układowo. Nie obserwowano zwiększenia wchłaniania ogólnego poszczególnych substancji czynnych. Ze względu na obecność składnika beta-adrenolitycznego (tymololu), po podaniu do oka mogą występować tego samego rodzaju sercowo-naczyniowe, płucne i inne działania niepożądane, jak po ogólnym podaniu beta-adrenolityków. Ich częstość po miejscowym podaniu do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnym. Sposób ograniczenia wchłaniania ogólnego, patrz punkt 4.2.

Zaburzenia serca

Po zastosowaniu tymololu notowano reakcje dotyczące serca, w tym rzadkie przypadki zgonów w wyniku niewydolności serca. U pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi (np. chorobą niedokrwienną serca, dławicą Prinzmetala i niewydolnością serca) i z niedociśnieniem tętniczym należy krytycznie ocenić możliwość leczenia beta-adrenolitykami i rozważyć zastosowanie innych substancji czynnych. Należy obserwować, czy u tych pacjentów nie występują objawy pogorszenia

przebiegu tych chorób i działania niepożądane.

Ze względu na niekorzystny wpływ na czas przewodzenia, beta-adrenolityki należy stosować ostrożnie u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia.

Tak jak w przypadku leków beta-adrenolitycznych do podawania ogólnego, w razie konieczności przerwania leczenia u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca należy stopniowo zmniejszać dawkę w celu uniknięcia zaburzeń rytmu serca, zawału mięśnia sercowego lub nagłego zgonu.

Zaburzenia naczyniowe

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami lub chorobami krążenia obwodowego (tj. ciężka postać choroby Raynauda lub zespołu Raynauda).

Zaburzenia układu oddechowego

Po podaniu niektórych okulistycznych leków beta-adrenolitycznych notowano reakcje ze strony układu oddechowego, w tym zgon spowodowany skurczem oskrzeli u pacjentów z astmą. U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP) o nasileniu lekkim lub umiarkowanym produkt leczniczy Britisan należy stosować ostrożnie i tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad możliwym ryzykiem.

Hipoglikemia/cukrzyca

Leki beta-adrenolityczne należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem spontanicznej hipoglikemii lub z chwiejną cukrzycą, gdyż mogą one maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii.

Nadczynność tarczycy

Beta-adrenolityki mogą maskować objawy przedmiotowe nadczynności tarczycy.

Produkt leczniczy Britisan należy stosować ostrożnie u pacjentów z kwasicią metaboliczną i nieleczonym guzem chromochłonnym nadnerczy.

Choroby rogówki

Okulistyczne leki beta-adrenolityczne mogą powodować suchość oczu. Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami rogówki.

Inne leki beta-adrenolityczne

U pacjentów otrzymujących beta-adrenolityki o działaniu ogólnym podanie tymololu może spowodować działanie na ciśnienie śródgałkowe lub nasilać znany wpływ ogólnej blokady receptorów beta-adrenergicznych. Należy uważnie obserwować u takich pacjentów działanie produktu leczniczego. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania dwóch beta-adrenolityków podawanych miejscowo (patrz punkt 4.5).

Reakcje anafilaktyczne

Podczas przyjmowania beta-adrenolityków u pacjentów z atopią w wywiadzie albo z ciężką reakcją anafilaktyczną na różne alergenów w wywiadzie, reakcja na ponowny kontakt z tymi alergenami może być nasiloną, może także występować brak reakcji na zwykłą dawkę adrenaliny, stosowaną w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Odwarstwienie naczyńiówki

U pacjentów przyjmujących leki hamujące wydzielanie cieczy wodnistej (np. tymolol, acetazolamid) zgłaszano odwarstwienie naczyńiówki po zabiegach filtracyjnych.

Znieczulenie ogólne

Okulistyczne leki beta-adrenolityczne mogą hamować ogólnoustrojowe działanie beta-agonistów, np. adrenaliny. Przed zabiegiem chirurgicznym należy poinformować anestezjologa o stosowaniu tymololu.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek leczonych dializami, leczenie tymololem było związane ze znacznym niedociśnieniem tętniczym.

Inne informacje

Chlorek benzalkoniowy, środek konserwujący zawarty w produkcie Britisan, może powodować podrażnienie oczu. Przed zakropieniem leku należy zdjąć soczewki kontaktowe i założyć je ponownie po co najmniej 15 minutach od podania leku. Wiadomo, że chlorek benzalkoniowy przebarwia miękkie soczewki kontaktowe. Należy unikać kontaktu z miękkimi soczewkami kontaktowymi.

Nie badano stosowania produktu złożonego zawierającego brymonidynę i tymolol u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji produktu złożonego zawierającego brymonidynę i tymolol. Wprawdzie nie przeprowadzono swoistych badań interakcji produktu zawierającego brymonidynę i tymolol, ale należy brać pod uwagę teoretyczną możliwość działania addycyjnego lub nasilenia działania substancji hamujących czynność ośrodkowego układu nerwowego (alkohol, barbiturany, opioidowe leki przeciwbólowe, leki uspokajające lub znieczulające).

Jednoczesne stosowanie okulistycznych beta-adrenolityków i doustnych antagonistów wapnia, leków beta-adrenolitycznych, leków przeciwarytmicznych (w tym amiodaronu), glikozydów naparstnicy, parasympatykomimetyków lub guanetydyny, może spowodować działanie addycyjne prowadzące do niedociśnienia tętniczego i (lub) znacznej bradykardii. Zgłaszano również bardzo rzadkie (<1/10 000) przypadki niedociśnienia tętniczego po podaniu brymonidyny. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Britisan i leków przeciwnadciśnieniowych o działaniu ogólnym.

Podczas jednoczesnego stosowania do oka beta-adrenolityków i adrenaliny sporadycznie notowano rozszerzenie źrenicy. Leki beta-adrenolityczne mogą nasilać hipoglikemizujące działanie leków przeciwcukrzycowych.

Leki beta-adrenolityczne mogą maskować przedmiotowe i podmiotowe objawy hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Stosowanie beta-adrenolityków może nasilać reakcję nadciśnieniową po nagłym przerwaniu stosowania klonidyny.

Zgłaszano nasilenie układowego działania beta-adrenolitycznego (np. zmniejszenie częstości akcji serca, depresja) podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów izoenzymu CYP2D6 (tj. chinidyna, fluoksetyna, paroksetyna) i tymololu.

Jednoczesne stosowanie beta-adrenolityku i leków znieczulających może osłabić kompensacyjną tachykardię i zwiększyć ryzyko niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4). Z tego względu należy powiedzieć anestezjologowi o stosowaniu produktu leczniczego Britisan.

Należy zachować ostrożność, jeżeli brymonidynę z tymololem stosuje się jednocześnie ze środkami kontrastującymi zawierającymi jod lub z lidokainą podawaną dożylnie.

Cymetydyna, hydralazyna i alkohol mogą zwiększać stężenie tymololu w osoczu.

Brak dostępnych danych dotyczących stężenia katecholamin we krwi po zastosowaniu brymonidyny z tymololem. Zaleca się jednak zachowanie ostrożności u pacjentów stosujących leki, które mogą wpływać na metabolizm i wychwyt amin z krążenia, np. chlorpromazynę, metylofenidat, rezerpinę.

Zaleca się ostrożność na początku stosowania (lub podczas zmiany dawki) leków działających ogólnie

(niezależnie od postaci farmaceutycznej), które mogą wchodzić w interakcje z agonistami receptorów alfa-adrenergicznych lub zmieniać ich aktywność (np. agoniści lub antagoniści receptorów adrenergicznych, tj. izoprenalina, prazosyna).

Wprawdzie nie przeprowadzono swoistych badań interakcji brymonidyny/tymololu, należy brać pod uwagę teoretyczną możliwość nasilenia działania zmniejszającego ciśnienie śródgałkowe przy jednoczesnym podawaniu prostamidów, prostaglandyn, inhibitorów anhidrazy węglanowej i pilokarpiny.

Stosowanie brymonidyny jest przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących inhibitory monoaminooksydazy (IMAO) lub leki przeciwdepresyjne wpływające na neuroprzebieżnictwo noradrenergiczne (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i mianseryna), (patrz punkt 4.3). Pacjenci, którzy przyjmowali inhibitor MAO, powinni odczekać 14 dni po jego odstawieniu, zanim rozpoczną stosowanie produktu leczniczego Britisan.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania złożonego produktu leczniczego zawierającego brymonidynę i tymolol u kobiet w ciąży. Produktu leczniczego Britisan nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Sposób ograniczenia wchłaniania ogólnego, patrz punkt 4.2.

Winian brymonidyny

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania winianu brymonidyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały, że brymonidyna w dawkach toksycznych dla matek ma toksyczny wpływ na rozród (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Tymolol

Badania na zwierzętach wykazały, że tymolol w dawkach znacznie większych od stosowanych w praktyce klinicznej ma toksyczny wpływ na rozród (patrz punkt 5.3).

Badania epidemiologiczne nie wykazały, aby doustnie podawane leki beta-adrenolityczne powodowały wady rozwojowe, ale stwierdzono istnienie ryzyka opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego. Ponadto u noworodków matek otrzymujących do czasu porodu beta-adrenolityki obserwowano przedmiotowe i podmiotowe objawy blokady beta-adrenergicznej (tj. bradykardia, niedociśnienie tętnicze, zaburzenia oddychania i hipoglikemia). Jeżeli brymonidynę z tymololem stosuje się w ciąży aż do czasu porodu, należy uważnie obserwować stan noworodka w pierwszych dniach życia.

Karmienie piersią

Winian brymonidyny

Nie wiadomo, czy brymonidyna przenika do mleka kobiecego, ale przenika do mleka karmiących samic szczura.

Tymolol

Leki beta-adrenolityczne przenikają do mleka kobiecego, ale jest mało prawdopodobne, aby stężenie w mleku tymololu podawanego miejscowo do oka w dawce leczniczej było wystarczające do wywołania objawów blokady receptorów beta-adrenergicznych u niemowlęcia. Sposób ograniczenia wchłaniania ogólnego, patrz punkt 4.2.

Produktu leczniczego Britisan nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy zawierający brymonidynę z tymololem wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Może powodować przemijające niewyraźne widzenie,

zaburzenie widzenia, uczucie zmęczenia i (lub) senność, które mogą upośledzać wykonywanie tych czynności. Przed podjęciem prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn pacjent powinien odczekać do czasu ustąpienia wymienionych objawów.

4.8 Działania niepożądane

Dane z trwającego 12 miesięcy badania klinicznego wskazują, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: przekrwienie spojówek (około 15% pacjentów) i odczucie pieczenia w oku (około 11% pacjentów), w większości przypadków lekkie i będące przyczyną przerwania leczenia odpowiednio przez 3,4% oraz 0,5% pacjentów.

W trakcie badań klinicznych z zastosowaniem brymonidyny z tymololem odnotowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia oka

Bardzo często ($\geq 1/10$): przekrwienie spojówek, odczucie pieczenia

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): odczucie kłucia w oku, alergiczne zapalenie spojówek, nadżerka rogówki, powierzchniowe punkcikowate zapalenie rogówki, świąd oka, przerost grudek chłonnych spojówek, zaburzenia widzenia, zapalenie powiek, nadmierne łzawienie, suchość oka, wydzielina z oka, ból oka, podrażnienie oka, odczucie obecności ciała obcego w oku

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): pogorszenie ostrości wzroku, obrzęk spojówki, grudkowe zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie powiek, zapalenie spojówek, ogniskowe zmętnienia ciała szklanego, astenopia (osłabienie ostrości widzenia), światłowstręt, przerost brodawki, ból powieki, zblednięcie spojówki, obrzęk rogówki, nacieki na rogówce, oddzielenie ciała szklanego

Zaburzenia psychiczne

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): depresja

Zaburzenia układu nerwowego

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): senność, ból głowy

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): zawroty głowy, omdlenia

Zaburzenia serca

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): zastoinowa niewydolność serca, kołatanie serca

Zaburzenia naczyniowe

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): nadciśnienie tętnicze

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): zapalenie błony śluzowej nosa, suchość w nosie

Zaburzenia żołądka i jelit

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): suchość w jamie ustnej

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): zaburzenia smaku, nudności, biegunka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): obrzęk powiek, świąd powiek, rumień powiek

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): alergiczne kontaktowe zapalenie skóry

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): stany osłabienia

Poniższe działania niepożądane notowano po wprowadzeniu brymonidyny z tymololem do obrotu:

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: niewyraźne widzenie

Zaburzenia serca

Częstość nieznana: zaburzenia rytmu serca, bradykardia, tachykardia

Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: niedociśnienie tętnicze

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Częstość nieznana: rumień twarzy

Dodatkowe działania niepożądane, które obserwowano podczas stosowania jednej z substancji czynnych i które mogą wystąpić również podczas stosowania brymonidyny z tymololem:

Brymonidyna

Zaburzenia oka: zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego (zapalenie błony naczyniowej przedniego odcinka oka), zwężenie źrenicy

Zaburzenia psychiczne: bezsenność

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: objawy ze strony górnych dróg oddechowych, duszność

Zaburzenia żołądka i jelit: objawy żołądkowo-jelitowe

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: układowe reakcje alergiczne

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: reakcje skórne, w tym rumień, obrzęk twarzy, świąd, wysypka i rozszerzenie naczyń krwionośnych

U noworodków i niemowląt (w wieku poniżej 2 lat), u których stosowano brymonidynę w leczeniu wrodzonej jaskry, notowano objawy przedawkowania brymonidyny, takie jak utrata przytomności, letarg, senność, niedociśnienie tętnicze, obniżone napięcie mięśni, bradykardia, hipotermia, sinica, błądliwość, depresja oddechowa i bezdech (patrz punkt 4.3).

U dzieci w wieku 2 lat i starszych, zwłaszcza w wieku od 2 do 7 lat i (lub) o masie ciała ≤ 20 kg zgłaszano częste przypadki znacznej senności (patrz punkt 4.4).

Tymolol

Tak jak inne leki stosowane miejscowo do oka, winian brymonidyny z tymololem wchłaniania się do krążenia. Wchłanianie tymololu może być przyczyną takich samych działań niepożądanych, jakie obserwuje się podczas stosowania leków beta-adrenolitycznych podawanych ogólnie.

Częstość ogólnoustrojowych działań niepożądanych po zastosowaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnym. Sposób ograniczenia wchłaniania ogólnego, patrz punkt 4.2.

Dodatkowe działania niepożądane, które obserwowano podczas stosowania beta-adrenolityków okulistycznych i które mogą wystąpić również podczas stosowania brymonidyny z tymololem:

Zaburzenia układu immunologicznego: ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka miejscowa lub uogólniona, świąd, reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hipoglikemia.

Zaburzenia psychiczne: bezsenność, koszmary senne, utrata pamięci

Zaburzenia układu nerwowego: udar naczyniowy mózgu, niedokrwienie mózgu, nasilenie przedmiotowych i podmiotowych objawów miastonii, parestezje

Zaburzenia oka: zapalenie rogówki, odwarstwienie błony naczyniowej oka po zabiegach filtracyjnych (patrz punkt 4.4), zmniejszenie wrażliwości rogówki, uszkodzenie rogówki, opadanie powieki, podwójne widzenie

Zaburzenia serca: ból w klatce piersiowej, obrzęk, blok przedsionkowo-komorowy serca, zatrzymanie akcji serca, niewydolność serca

Zaburzenia naczyniowe: objaw Raynauda, zimne dłonie i stopy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: skurcz oskrzeli (głównie u pacjentów z chorobą przebiegającą ze skurczem oskrzeli), duszność, kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit: niestrawność, ból brzucha, wymioty.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łysienie, wysypka łuszczycopodobna lub nasilenie łuszczycy,

wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból mięśni

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: zaburzenia funkcji seksualnych, obniżenie libido

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: uczucie zmęczenia

Działania niepożądane kropli do oczu zawierających fosforany

U niektórych pacjentów ze znacznym uszkodzeniem rogówki notowano bardzo rzadkie przypadki zwapnienia rogówki po zastosowaniu kropli do oczu zawierających fosforany.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301/faks: + 48 22 49 21 309/e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Rzadkie przypadki przedawkowania brymonidyny z tymololem u ludzi nie powodowały żadnych działań niepożądanych. Leczenie przedawkowania jest wspomagające i objawowe. Należy utrzymywać drożność dróg oddechowych pacjenta.

Brymonidyna

Przedawkowanie po podaniu do oka (dorośli):

Objawy występujące w zgłoszonych przypadkach odpowiadały objawom wymienionym jako działania niepożądane.

Przedawkowanie układowe w następstwie przypadkowego spożycia (dorośli):

Liczba danych dotyczących przypadkowego spożycia brymonidyny przez osoby dorosłe jest ograniczona. Jedynym zgłoszonym dotychczas działaniem niepożądanym było niedociśnienie tętnicze, po którym wystąpiło nadciśnienie z odbicia. Istnieją doniesienia o przedawkowaniu przyjętych doustnie innych agonistów receptora alfa-2-adrenergicznego, z wystąpieniem takich objawów, jak niedociśnienie tętnicze, astenia, wymioty, letarg, uspokojenie, bradykardia, zaburzenia rytmu serca, zwężenie źrenic, bezdech, zmniejszenie napięcia mięśni, hipotermia, depresja oddechowa i napad drgawek.

Dzieci i młodzież

Opublikowano albo zgłoszono kilka przypadków poważnych działań niepożądanych po nieumyślnym spożyciu brymonidyny przez pacjentów pediatrycznych, w tym objawy działania hamującego na ośrodkowy układ nerwowy (zwykle przejściowa śpiączka lub zaburzenia świadomości, zmniejszenie napięcia mięśni, bradykardia, hipotermia, błądność, depresja oddechowa i bezdech) wymagające przyjęcia na oddział intensywnej opieki medycznej oraz, w razie konieczności, intubacji.

U wszystkich pacjentów zgłoszono pełne ustąpienie objawów, zwykle w ciągu 6 do 24 godzin.

Tymolol

Objawy przedawkowania tymololu podanego ogólnie obejmują: bradykardię, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli, ból głowy, zawroty głowy i zatrzymanie czynności serca. Badanie z udziałem pacjentów wykazało, że tymolol nie podlega łatwo dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki oftalmologiczne - leki stosowane w jaskrze i zwężające źrenicę - leki beta-adrenolityczne - tymolol w połączeniach
Kod ATC: S01ED51

Mechanizm działania

W skład produktu Britisan wchodzi dwie substancje czynne: winian brymonidyny i maleinian tymololu. Każda z nich zmniejsza podwyższone ciśnienie śródgałkowe, a mechanizmy ich działania uzupełniają się. Skojarzone działanie dwóch składników produktu powoduje dodatkowe zmniejszenie ciśnienia śródgałkowego w porównaniu z działaniem każdego ze składników osobno. Początek działania produktu Britisan jest szybki.

Winian brymonidyny jest agonistą receptora alfa-2-adrenergicznego o 1000 razy bardziej wybiórczym działaniu na receptor alfa-2-adrenergiczny niż na receptor alfa-1-adrenergiczny. Skutkiem wybiórczego działania nie następuje rozszerzenie źrenicy ani skurcz naczyń włosowatych przeszczepów ksenogenicznych siatkówki ludzkiej.

Uznaje się, że winian brymonidyny zmniejsza ciśnienie śródgałkowe przez nasilenie odpływu cieczy wodnistej drogą naczyniówkowo-twardówkową oraz zmniejszenie jej wytwarzania.

Tymolol jest niewybiórczym antagonistą receptorów beta-1 i beta-2-adrenergicznych bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, bezpośredniego działania depresyjnego na mięsień sercowy ani miejscowego działania znieczulającego (stabilizującego błony komórkowe). Tymolol obniża ciśnienie śródgałkowe przez zmniejszenie wytwarzania cieczy wodnistej. Nie ustalono dokładnego mechanizmu działania, ale możliwe, że tymolol hamuje nasiloną syntezę cyklicznego AMP, spowodowaną przez endogenną stymulację beta-adrenergiczną.

Skuteczność kliniczna

W trzech kontrolowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą podawanie dwa razy na dobę brymonidyny z tymololem powodowało klinicznie istotne dodatkowe obniżenie średniego ciśnienia śródgałkowego w ciągu dnia w porównaniu z monoterapią tymololem podawanym dwa razy na dobę oraz monoterapią brymonidyną podawaną dwa lub trzy razy na dobę. W badaniu z udziałem pacjentów, u których ciśnienie śródgałkowe nie było wystarczająco wyrównane po trwającym 3 tygodnie wstępnym okresie monoterapii, uzyskano dalsze obniżenie ciśnienia śródgałkowego w ciągu dnia o 4,5, 3,3 i 3,5 mmHg przy stosowaniu przez 3 miesiące odpowiednio brymonidyny z tymololem (dwa razy na dobę), tymololu (dwa razy na dobę) lub brymonidyny (dwa razy na dobę). W badaniu tym, przy najmniejszych stężeniach, można było wykazać znamienne dodatkowe obniżenie ciśnienia śródgałkowego jedynie w porównaniu z brymonidyną, ale nie z tymololem, ale wyniki z innych punktów czasowych potwierdzały zdecydowanie pozytywny trend terapii przy zastosowaniu leczenia skojarzonego. Połączone dane z dwóch innych badań wykazały statystyczną przewagę wobec tymololu trwającą przez cały czas. Ponadto, działanie brymonidyny z tymololem zmniejszające ciśnienie śródgałkowe było stale nie gorsze od uzyskiwanego przy leczeniu brymonidyną i tymololem (wszystkie leki stosowane dwa razy na dobę).

Badania z podwójnie ślełą próbą wykazały, że działanie to utrzymywało się do 12 miesięcy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Brymonidyna z tymololem

W badaniu krzyżowym porównującym monoterapię każdą z substancji czynnych z leczeniem brymonidyną z tymololem oceniano stężenie brymonidyny i stężenie tymololu w osoczu zdrowych osób. Nie stwierdzono statystycznie znaczących różnic wartości AUC brymonidyny lub tymololu stosowanych jednocześnie lub w monoterapii. Średnie wartości C_{max} brymonidyny i tymololu w osoczu po podaniu brymonidyny z tymololem wyniosły, odpowiednio, 0,0327 ng/ml i 0,406 ng/ml.

Brymonidyna

Stężenie brymonidyny w osoczu u ludzi po podaniu do oka w postaci kropli do oczu o stężeniu 0,2% jest małe. Brymonidyna nie jest w znacznym stopniu metabolizowana w oku człowieka, a stopień wiązania z białkami osocza wynosi około 29%. Średni pozorny okres półtrwania brymonidyny w krążeniu układowym u ludzi po podaniu miejscowym wynosił około 3 godzin. U ludzi po podaniu

doustnym brymonidyna wchłania się dobrze i jest szybko wydalana z organizmu. Przeważająca część dawki (około 74%) jest wydalana w postaci metabolitów w moczu w ciągu 5 dni. Lek w postaci niezmienionej nie był wykrywany w moczu. Badania *in vitro* z wykorzystaniem preparatów wątroby zwierzęcej i ludzkiej wskazują, że metabolizm zachodzi głównie z udziałem oksydazy aldehydowej i cytochromu P450. Wynika stąd, że wydalanie ogólnoustrojowe odbywa się głównie przez metabolizm w wątrobie.

Brymonidyna w znacznym stopniu wiąże się odwracalnie z melaniną w tkankach oka, bez żadnych działań niepożądanych. Przy braku melaniny nie następuje gromadzenie się leku.

Brymonidyna nie jest metabolizowana w znacznym stopniu w oku ludzkim.

Tymolol

U pacjentów poddawanych zabiegowi usunięcia zaćmy maksymalne stężenie tymololu w cieczy wodnistej po godzinie od podania do oka leku w postaci 0,5% kropli do oczu, wynosiło 898 ng/ml. Część dawki jest wchłaniana do krążenia ogólnego i w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Okres półtrwania tymololu w osoczu wynosi około 7 godzin. Tymolol jest częściowo metabolizowany w wątrobie, a jego metabolity są wydane przez nerki. Tymolol nie wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa obu składników po podaniu do oka i podaniu ogólnym jest dobrze poznany. Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania każdego ze składników, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego i badania toksyczności brymonidyny z tymololem po wielokrotnym podaniu do oka, nie ujawniają występowania żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Brymonidyna

Winian brymonidyny nie wykazywał działania teratogennego u zwierząt, ale powodował poronienia u królików i opóźnienie wzrastania szczurów w okresie pourodzeniowym przy ekspozycji ogólnoustrojowej przekraczającej, odpowiednio, około 37-krotnie i 134-krotnie ekspozycję u ludzi uzyskiwaną w trakcie leczenia.

Tymolol

Badania na zwierzętach wykazały, że beta-adrenolityki powodują zmniejszenie przepływu krwi przez pępowinę, osłabienie wzrastania płodów, opóźnienie kostnienia i zwiększoną częstość zgonu płodów i noworodków. Nie wykazały działania teratogennego. Tymolol podawany ciężarnym samicom w dużych dawkach u królików działał toksycznie na zarodki (resorpcja), a u szczurów działał toksycznie na płody (opóźnienie kostnienia). Badania działania teratogennego u myszy, szczurów i królików nie wykazały, aby tymolol podawany doustnie w dawkach większych do 4200-krotnie od dobowej dawki brymonidyny z tymololem u ludzi powodował wady wrodzone u płodów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Disodu fosforan siedmiowodny
Kwas solny lub sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem: 3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 4 tygodnie

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biała butelka z LDPE z końcówką z LDPE i białą zakrętką z HDPE, w tekturowym pudełku.

Dostępne są następujące 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

Wszelkie niewykorzystane pozostałości produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22971

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.02.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22.06.2016