

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przejrzysty, lekko zielonkawo-żółty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- W monoterapii u pacjentów, u których miejscowe stosowanie β -adrenolityków jest przeciwwskazane.
- W leczeniu skojarzonym z innymi produktami leczniczymi obniżającymi ciśnienie śródgałkowe, jeżeli zmniejszenie ciśnienia z użyciem tych produktów jest niewystarczające (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Zaleca się stosować jedną kroplę brymonidyny do chorego oka (oczu) dwa razy na dobę, w odstępach około 12 godzin. Osoby w podeszłym wieku nie wymagają dostosowania dawkowania. Podobnie jak w przypadku innych rodzajów kropli do oczu, aby zmniejszyć możliwość wchłonięcia brymonidyny do krążenia ogólnoustrojowego, bezpośrednio po zakropleniu leku zaleca się uciśnięcie przez jedną minutę woreczka łzowego w okolicy kąta przyśrodkowego oka (uciśnięcie punktu łzowego). Schemat postępowania powinien być wykonany niezwłocznie po podaniu każdej kropli.

W przypadku stosowania więcej niż jednego produktu leczniczego okulistycznego stosowanego miejscowo do oczu zaleca się zachowanie co najmniej 5-15 minutowej przerwy między ich podaniem.

Stosowanie w przypadku niewydolności nerek i wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Nie zaleca się stosowania brymonidyny u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Stosowanie jest przeciwwskazane u noworodków i niemowląt (w wieku poniżej 2 lat) (patrz punkt 4.3, punkt 4.4 i punkt 4.9). Wiadomo, że u noworodków mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane. 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 niemowląt (patrz punkt 4.8).
- U pacjentów leczonych inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO), oraz lekami przeciwdepresyjnymi wpływającymi na przewodnictwo noradrenergiczne (np. trójpierscieniowe leki przeciwdepresyjne i mianseryna).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów z nasiloną lub niestabilną i niekontrolowaną chorobą układu krążenia.

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

Zgłaszano opóźnione reakcje nadwrażliwości dotyczące oczu po zastosowaniu brymonidyny, 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 zakrzepowozarostowym zapaleniem naczyń.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku stosowania brymonidyny u tych pacjentów.

Środek konserwujący, będący składnikiem produktu leczniczego Biprolast, benzalkoniowy chlorek, może powodować podrażnienie oczu. Należy unikać kontaktu produktu z miękkimi soczewkami kontaktowymi. Należy usunąć soczewki kontaktowe przed zakropieniem produktu leczniczego i odczekać co najmniej 15 minut przed ponownym założeniem. Substancja może powodować przebarwienie miękkich soczewek kontaktowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt Biprolast jest przeciwwskazany u pacjentów poddanych terapii z zastosowaniem inhibitorów monoaminoooksydazy (MAO) i pacjentów stosujących leki przeciwdepresyjne wpływające na przekąźnictwo noradrenergiczne (tj. trójcykliczne leki przeciwdepresyjne i mianseryna), (patrz punkt 4.3).

Mimo, że badania specyficznych interakcji lekowych z produktem Biprolast nie zostały przeprowadzone, należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia działania addycyjnego lub nasilenia działania gdy produkt jest stosowany z lekami hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego (OUN) np.: alkoholem, barbituranami, opioidowymi lekami przeciwbólowymi, lekami uspokajającymi i znieczulającymi.

Brak danych dotyczących wpływu brymonidyny na stężenie amin katecholowych we krwi.

Niemniej jednak należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących produkty mogące wpływać na metabolizm lub wychwyt amin, np. chlorpromazyna, 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 przednaciśnieniowymi i (lub) glikozydami nasercowymi. Należy zachować ostrożność rozpoczynając podawanie (lub zmieniając dawkowanie) produktu

stosowanego ogólnie (niezależnie od postaci farmaceutycznej), który może wywoływać interakcje z preparatami α -adrenergicznymi 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 winian brymonidyny nie wykazywał działania teratogennego. U królików, w przypadku stężeń w osoczu większych niż osiągane w terapii u ludzi, okazało się, że produkt powoduje zwiększoną ilość wczesnych poronień i zmniejszenie masy urodzeniowej. Brymonidynę można stosować w okresie ciąży tylko, jeśli korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Nie wiadomo czy brymonidyna przenika do mleka ludzkiego. Brymonidyna przenika natomiast do mleka samic szczurów. Nie należy stosować brymonidyny u kobiet w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brymonidyna może wywoływać uczucie zmęczenia i (lub) senność, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Brymonidyna może prowadzić także do zaburzeń ostrości widzenia i (lub) zaburzeń widzenia, które mogą upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, szczególnie w nocy lub w słabym oświetleniu. Pacjent powinien poczekać do ustąpienia tych objawów, zanim będzie prowadził pojazd mechaniczny lub obsługiwał maszyny.

4.8 Działania niepożądane

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

Objawy reakcji alergicznych w obrębie 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 i 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 ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia serca

Niezbyt często: - palpacja/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 (przekrwienie, pieczenie i klucie, świąd, uczucie ciała obcego, grudki spojówkowe)
- niewyraźne widzenie- alergiczne zapalenie powiek, alergiczne zapalenie powiek i spojówek, alergiczne zapalenie spojówek, reakcje alergiczne dotyczące oczu i grudkowe zapalenie spojówek.

Często: - miejscowe podrażnienie (obrzęk i przekrwienie powiek, zapalenie brzegów powiek, obrzęk spojówek i obecność 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
- zwężenie źrenicy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: - objawy ze strony 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 odczyny alergiczne

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: - depresja

Bardzo rzadko: - bezsenność

Poniżej wymienione działania niepożądane zaobserwowano w praktyce klinicznej po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego zawierającego brymonidyny winian w postaci roztworu kropli do oczu. Raporty pochodzą ze spontanicznych zgłoszeń populacji o nieznanej wielkości, dlatego też nie jest możliwa ocena częstości.

Częstość nieznana:

Zaburzenia oka

- zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego (zapalenie błony naczyniowej przedniego odcinka oka);
- swędzenie powiek.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Reakcje skórne obejmujące rumień, obrzęk twarzy, swędzenie, 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 przytomności, letarg, uczucie senności, spadek ciśnienia tętniczego, wiotkość, bradykardia, hipotermia, sinica, błądź, zahamowanie oddechu i bezdech (patrz punkt 4.3).

W trzymiesięcznym badaniu trzeciej fazy z udziałem dzieci w wieku od 2 do 7 lat, u których pomimo podawania beta-adrenolityków kontrola jaskry nie była pełna, stwierdzono, że stosowaniu brymonidyny jako leczenia uzupełniającego towarzyszyła wysoka częstość występowania senności (55%). U 8% tych pacjentów nasilenie tego objawu było znaczne, a u 13% pacjentów leczenie przerwano. Częstość występowania senności zmniejszała się z wiekiem, najmniejsza była w grupie siedmiolatków (25%). Jednak większy wpływ na jej występowanie niż wiek miała masa ciała. Objaw ten stwierdzano częściej u pacjentów z masą ciała do 20 kg (63%) niż u pacjentów o masie ciała >20 kg (25%) (patrz punkt 4.4).

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 40-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie po podaniu do oka (dorośli):

W opisanych przypadkach, zgłaszane zdarzenia były tożsame z wymienionymi jako działania niepożądane.

Przedawkowanie układowe w następstwie przypadkowego spożycia (dorośli):

Istnieją ograniczone dane dotyczące przypadkowego spożycia brymonidyny przez dorosłych pacjentów. Jedynym zgłoszonym działaniem niepożądanym było obniżenie ciśnienia tętniczego. Po zgłoszonym epizodzie obniżenia ciśnienia tętniczego wystąpiło nadciśnienie „z odbicia”. Postępowanie w przypadku doustnego przedawkowania obejmuje terapię wspomagającą i objawową; należy utrzymywać czynność dróg oddechowych pacjenta.

Doustne przedawkowanie innych leków będących agonistami receptora α -2-adrenergicznego prowadziło do wystąpienia niedociśnienia, osłabienia, wymiotów, letargu, nadmiernego uspokojenia, bradykardii, zaburzeń rytmu serca, zwężenia źrenicy, bezdechu, hipotonii, hipotermii, zahamowania oddechu i drgawek.

Populacja pediatryczna

Opublikowano albo zgłoszono liczne przypadki poważnych zdarzeń niepożądanych po przypadkowym spożyciu brymonidyny przez pacjentów pediatrycznych. U tych osób występowały objawy działania depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy, zwykle przejściowa śpiączka lub zaburzenia świadomości, letarg, senność, obniżenie napięcia mięśni, bradykardia, hipotermia, błądź, zahamowanie oddychania i bezdech. Objawy te wymagały przyjęcia na oddział intensywnej opieki medycznej oraz intubacji, o ile istniały wskazania. U wszystkich pacjentów zgłoszono pełne ustąpienie objawów, zwykle w ciągu 6 - 24 godzin.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: sympatykomimetyki stosowane w leczeniu jaskry
Kod ATC: S01EA05.

Brymonidyna jest agonistą receptora α -2-adrenergicznego. Powinowactwo brymonidyny do receptorów α -2-adrenergicznych jest 1000 razy większe w porównaniu z powinowactwem do receptorów α -1-adrenergicznych. Dzięki temu brymonidyna nie powoduje rozszerzenia źrenic ani skurczu naczyń włosowatych przeszczerpów ksenogenicznych siatkówki ludzkiej.

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

Ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z astmą oskrzelową nie wykazały występowania działań niepożądanych.

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

Z badań fluorofotometrycznych u zwierząt i ludzi wynika, że winian brymonidyny wykazuje podwójny mechanizm działania. Przypuszczalnie brymonidyna obniża ciśnienie śródgałkowe przez zmniejszenie wytwarzania cieczy wodnistej i zwiększenie odpływu naczyniówkowo-twardówkowego.

Badania kliniczne wskazują, że brymonidyna może być skutecznie kojarzona z β -adrenolitykami stosowanymi miejscowo. Krótkotrwałe badania kliniczne wskazują także, że brymonidyna wykazuje istotne klinicznie działanie addytywne 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 niewielką kumulację produktu we krwi. Pole powierzchni pod krzywą stężenia w zależności od czasu, w czasie 12 godzin w stanie stacjonarnym (AUC_{0-12h}) wynosiło 0,31 ng·h/ml, w porównaniu do 0,23 ng·h/ml po podaniu pierwszej dawki. Średni okres półtrwania w krążeniu ogólnoustrojowym po miejscowym podaniu produktu wynosił około 3 godzin. Po miejscowym podaniu brymonidyna wiąże się z białkami osocza w około 29%.

In vitro i *in vivo* brymonidyna wiąże się odwracalnie z melaniną w tkankach oka. Po 2 tygodniach miejscowego stosowania produktu, stężenia brymonidyny w tęczówce, ciała rzęskowego i naczyniówce-siatkówce były 3 do 17 razy większe 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 dotyczących oczu w badaniach biomikroskopowych oczu u 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 winian brymonidyny w dawkach cztery razy większych niż zalecane u ludzi.

Po podaniu doustnym u ludzi, brymonidyna ulega szybkiemu wchłanianiu z przewodu pokarmowego, a następnie szybkiej eliminacji z organizmu. Większość dawki (około 75%) jest wydalana w postaci metabolitów w moczu w ciągu pięciu dni; nie stwierdzono obecności niezmiennego produktu 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 produktu z krążenia ogólnoustrojowego 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) Charakterystyka u pacjentów

Charakterystyka u osób w podeszłym wieku:

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

Trwające 3 miesiące badania kliniczne z udziałem pacjentów w podeszłym wieku wykazały, że ogólnoustrojowe narażenie na brymonidynę było bardzo małe.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego, toksycznego wpływu na reprodukcję nie wskazują zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek

Alkohol poliwinylowy

Sodu chlorek

Sodu cytrynian

Kwas cytrynowy jednowodny

Woda oczyszczona

Kwas solny 1 M (do ustalenia pH)

Sodu wodorotlenek 1 M (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Okres ważności przed pierwszym otwarciem: 3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka barwy białej z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) z przezroczystym kroplomierzem z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) (około 35 μ l) i białą zakrętką z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE), zawierająca 5 ml roztworu.

Wielkość opakowania: 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 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

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

18446

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

08.07.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO