

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Brimoplus, 0,2% + 0,5%, krople do oczu, roztwór

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera:

2,0 mg winianu brymonidyny (*Brimonidini tartras*), co odpowiada 1,3 mg brymonidyny;

5,0 mg tymololu (*Timololum*), co odpowiada 6,8 mg maleinianu tymololu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Zawiera benzalkoniowy chlorek w ilości 0,05 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przejrzysty, zielono-żółty roztwór.

Osmolalność 260-320 mOsmol/kg.

pH 6,6-7,2.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Obniżanie ciśnienia śródgałkowego u pacjentów z przewlekłą jaskrą otwartego kąta lub nadciśnieniem ocznym, u których odpowiedź na leki blokujące receptory beta-adrenergiczne stosowane miejscowo, jest niewystarczająca.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Zalecaną dawką jest jedna kropla Brimoplus do chorego oka (oczu), dwa razy na dobę, w odstępie około 12-godzinnym. Jeśli stosowany jest miejscowo więcej niż jeden lek, poszczególne leki należy zakraplać w odstępach co najmniej 5 minut.

*Sposób podania*

Podobnie jak w przypadku innych kropli do oczu, po zakropleniu zaleca się uciśnięcie kanału nosowo-łzowego lub zamknięcie powieki na 2 minuty, co pozwoli zmniejszyć układowe wchłanianie i ograniczy przez to ich ogólne działania niepożądane: zaleca się ucisnąć worek łzowy w okolicy krawędzi kostnej na dwie minuty. Należy to zrobić bezpośrednio po wkropleniu preparatu do każdego oka.

*Szczególne grupy pacjentów*

*Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby*

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku Brimoplus u pacjentów z zaburzeniami

czynności wątroby lub nerek. Dlatego należy zachować ostrożność przy leczeniu tych pacjentów.

#### *Stosowanie u dzieci i młodzieży*

Brimoplus jest przeciwwskazany u noworodków i niemowląt (w wieku poniżej 2 lat) (patrz punkt 4.3, punkt 4.4, punkt 4.8 oraz punkt 4.9).

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leku Brimoplus u dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do 17 lat) nie zostały ustalone. Dlatego nie zaleca się stosowania tego leku u dzieci i młodzieży (patrz także punkt 4.4 i punkt 4.8).

### **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 aktualnie lub w wywiadzie, ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc.
- Bradykardia zatokowa, zespół chorego węzła zatokowego, blok zatokowo-przedsionkowy 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).
- Stosowanie u pacjentów przyjmujących inhibitory monoaminooksydazy (IMAO).
- Stosowanie u pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne, które wpływają na przewodnictwo noradrenergiczne (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i mianseryna).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Dzieciom w wieku 2 lat i starszym, zwłaszcza w wieku 2–7 lat i (lub) o masie ciała poniżej 20 kg, należy podawać lek ostrożnie, przy dokładnej obserwacji, ze względu na wysoką częstość występowania senności. Bezpieczeństwo i skuteczność leku Brimoplus u dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do 17 lat) nie zostało ustalone (patrz punkt 4.2 i punkt 4.8).

Podobnie jak w przypadku innych leków do stosowania miejscowego do oka, substancje czynne preparatu Brimoplus mogą być wchłaniane układowo. Nie obserwowano nasilenia wchłaniania układowego poszczególnych substancji czynnych przy ich stosowaniu w skojarzeniu. Z uwagi na zawartość tymololu o działaniu beta-adrenolitycznym mogą wystąpić takie same działania niepożądane ze strony układu krążenia, oddechowego i inne działania niepożądane jak w przypadku stosowanych ogólnoustrojowo leków blokujących receptory beta-adrenergiczne. Częstość występowania układowych działań niepożądanych po zastosowaniu miejscowym do oka jest niższa niż po zastosowaniu ogólnoustrojowym. Jak zmniejszyć wchłanianie ogólnoustrojowe, patrz punkt 4.2.

U niektórych pacjentów podczas badań klinicznych nad lekiem Brimoplus występowały reakcje typu alergicznego ze strony oka (alergiczne zapalenie spojówek i alergiczne zapalenie powiek). Alergiczne zapalenie spojówek występowało u 5,2% pacjentów. Zwykle początek objawów występował po 3 – 9 miesiącach. Ogólny wskaźnik przerwania leczenia z powodu reakcji alergicznej wynosił 3,1%. Alergiczne zapalenie powiek było zgłaszane niezbyt często (<1%). W razie wystąpienia reakcji alergicznych, należy przerwać leczenie preparatem Brimoplus.

#### Zaburzenia serca

U pacjentów z chorobami układu krążenia (np. choroba wieńcowa, dławica Prinzmetal'a i niewydolność serca) i z niedociśnieniem należy dokładnie ocenić konieczność podania betaadrenolityków i rozważyć zastosowanie leku z inną substancją czynną. Należy obserwować, czy u pacjentów z chorobami układu krążenia nie wystąpiło nasilenie objawów tych chorób lub działania niepożądane.

Z powodu ujemnego działania na czas przewodzenia, beta-adrenolityki powinny być podawane ostrożnie pacjentom z blokiem serca pierwszego stopnia.

Podobnie jak w przypadku beta-adrenolityków stosowanych układowo, jeżeli istnieje konieczność przerwania stosowania leku u pacjentów z chorobą wieńcową, należy stopniowo zmniejszać dawkę w celu uniknięcia zaburzeń rytmu serca, zawału mięśnia sercowego lub nagłego zgonu.

#### Zaburzenia naczyniowe

Pacjenci z poważnymi zaburzeniami krążenia obwodowego (np. z ciężką postacią choroby Raynaud'a lub zespołem Raynaud'a) powinni być leczeni z rozwagą.

Winian brymonidyny/tymolol należy stosować ostrożnie u pacjentów z depresją lub zaburzeniami krążenia mózgowego. U pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek, leczonych dializami, leczenie tymololem było związane z nasilonym niedociśnieniem.

#### Zaburzenia oddechowe

Reakcje ze strony układu oddechowego, w tym zgon z powodu skurczu oskrzeli u pacjentów z astmą, były zgłaszane po zastosowaniu niektórych beta-adrenolityków miejscowo do oka.

Winian brymonidyny/ tymolol powinien być stosowany z rozwagą u pacjentów z lekką lub średniozaawansowaną chorobą obturacyjną płuc (POChP) i tylko wówczas, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko związane z jego stosowaniem.

#### Znieczulenie przed zabiegami chirurgicznymi

Beta-adrenolityczne leki okulistyczne mogą blokować działanie ogólnoustrojowych beta-agonistów np. adrenaliny. Anestezjolog powinien być poinformowany o przyjmowaniu przez pacjenta tymololu.

#### Hipoglikemia/cukrzyca

Beta-adrenolityki należy stosować z rozwagą u pacjentów podatnych na wystąpienie samoistnej hipoglikemii lub pacjentów z chwiejną cukrzycą, ponieważ mogą one maskować objawy ostrej hipoglikemii, w szczególności takie jak tachykardia, kołatanie serca i pocenie się.

Leki beta-adrenolityczne mogą również maskować objawy nadczynności tarczycy.

Winian brymonidyny/tymolol należy stosować ostrożnie u pacjentów z kwasicą metaboliczną i nieleczonym guzem chromochłonnym nadnerczy (phaechromocytoma).

#### Choroby rogówki

Beta-adrenolityczne leki okulistyczne mogą wywoływać suchość oka. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z chorobą rogówki.

#### Inne leki blokujące receptory beta-adrenergiczne

Działanie na ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz znane działania ogólnoustrojowe mogą być nasilone, gdy tymolol jest podawany pacjentom otrzymującym ogólnoustrojowe leki beta-adrenolityczne. Odpowiedź na leczenie powinna być u tych pacjentów dokładnie obserwowana. Stosowanie miejscowe dwóch leków blokujących receptory beta-adrenergiczne nie jest zalecane (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 może występować zwiększona reaktywność w kontakcie z tymi alergenami lub brak reakcji na zwykłą dawkę adrenaliny, stosowaną w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

#### Odwarstwienie siatkówki

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

Środek konserwujący zawarty w Brimoplus, benzalkoniowy chlorek może powodować podrażnienie oczu. Przed zastosowaniem leku Brimoplus należy zdjąć soczewki kontaktowe i nie zakładać ich przez 15 minut po zakropieniu. Wiadomo, że chlorek benzalkonium może zmienić kolor soczewek kontaktowych. Należy unikać kontaktu z miękkimi soczewkami kontaktowymi.

Nie zbadano działania leku Brimoplus u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono specyficznych dla tego leku badań dotyczących interakcji. Pomimo braku swoistych badań nad interakcjami między lekiem Brimoplus a innymi lekami, należy jednak brać pod uwagę możliwość wystąpienia działania addycyjnego lub nasilenia działania leków hamujących czynność ośrodkowego układu nerwowego (alkohol, barbiturany, opioidowe leki przeciwbólowe, leki uspokajające i znieczulające ogólnie).

Przy jednoczesnym stosowaniu kropli do oczu, zawierających tymolol oraz doustnych leków blokujących kanał wapniowy, guanetydiny, beta-adrenolityków, leków przeciwaritmicznych, glikozydów naporstnicy oraz leków parasympatykomimetycznych, istnieje możliwość działania addytywnego, prowadzącego do niedociśnienia i/lub znacznej bradykardii. Zgłaszano bardzo rzadkie (<1: 10000) przypadki hipotonii po podaniu brymonidyny. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu preparatu Brimoplus i leków przeciwnadciśnieniowych o działaniu układowym.

Rozszerzenie źrenic związane z jednoczesnym podaniem okulistycznych beta-adrenolityków i adrenaliny (epinefryny) zgłaszano sporadycznie.

Beta-adrenolityki mogą nasilać działanie hipoglikemizujące leków przeciwcukrzycowych. Beta-adrenolityki mogą także maskować objawy podmiotowe i przedmiotowe hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

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

Nasilenie układowej beta-blokady (np. zmniejszenie częstości tętna, depresję) zgłaszano podczas leczenia skojarzonego inhibitorami CYP2D6 (np. chinidyną, fluoksetyną, paroksetyną) z tymololem.

Jednoczesne stosowanie beta-adrenolityków ze środkami znieczulającymi ogólnie może osłabić tachykardię wyrównawczą i zwiększyć ryzyko niedociśnienia (patrz punkt 4.4). Lekarz anestezjolog musi być poinformowany o tym, że pacjent przyjmuje Lek Brimoplus.

Należy zachować ostrożność, jeżeli lek Brimoplus jest stosowany jednocześnie ze środkami kontrastowymi, zawierającymi jod albo lidokainą podawaną dożylnie.

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

Brak danych dotyczących stężenia katecholamin krążących krwi po stosowaniu preparatu Brimoplus. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów stosujących leki, które mogą wpływać na metabolizm i wychwyty amin z krążenia, np. chlorpromazyny, metylfenidatu, rezerpiny.

Zaleca się ostrożność na początku leczenia lub w przypadku zmiany dawki leków działających ogólnie (bez względu na postać farmaceutyczną), które mogą wchodzić w interakcje z agonistami receptorów alfa-adrenergicznych lub zmieniać ich aktywność, np. agoniści lub antagoniści receptorów adrenergicznych (izoprenalina, prazosyna).

Mimo, że nie przeprowadzono swoistych badań nad interakcjami pomiędzy lekiem Brimoplus a innymi lekami, należy brać pod uwagę teoretyczną możliwość nasilenia działania zmniejszającego

ciśnienie śródgałkowe przy jednoczesnym podawaniu prostamidów, prostaglandyn, inhibitorów anhidrazy węglanowej lub pilokarpiny.

Jednoczesne podawanie inhibitorów oksydazy monoaminowej (IMAO) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Pacjenci, którzy przyjmowali inhibitor MAO, powinni odczekać 14 dni po zakończeniu jego stosowania, zanim rozpoczną leczenie lekiem Brimoplus.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania preparatu Brimoplus w czasie ciąży.

##### *Winian brymonidyny*

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania winianu brymonidyny u ciężarnych kobiet. Badania na zwierzętach wykazały działanie toksyczne na rozmnażanie się i rozwój płodu przy podawaniu leku w dużych dawkach, działających toksycznie na organizm matki (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

##### *Tymolol*

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania *tymololu* u ciężarnych kobiet. Preparatu Brimoplus nie należy stosować w ciąży, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to zdecydowanie konieczne. Jak zmniejszyć wchłanianie, patrz punkt 4.2.

Badania epidemiologiczne nie wykazały działania w postaci powstawania wad rozwojowych, wykazały jednak ryzyko opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego przy doustnym podawaniu beta-adrenolityków. Ponadto, u noworodków obserwowano objawy podmiotowe i przedmiotowe działania beta-adrenolitycznego (np. bradykardia, hipotonia, zaburzenia oddychania i hipoglikemia), w przypadkach, gdy beta-adrenolityki podawano do czasu porodu. Dlatego też, jeżeli Brimoplus jest podawany w ciąży aż do czasu porodu, należy starannie obserwować noworodka w pierwszych dniach życia.

##### Karmienie piersią

Beta-adrenolityki są wydzielane do mleka matki. Jednakże nie jest prawdopodobne, aby tymolol w postaci kropli do oczu, podawany w dawkach terapeutycznych był wydzielany do mleka w ilościach wystarczających do wywołania klinicznych objawów blokady receptorów beta-adrenergicznych u niemowlęcia.

Jak zmniejszyć wchłanianie, patrz punkt 4.2.

Nie wiadomo czy brymonidyna przenika do mleka ludzkiego, ale przenika do mleka szczurów w okresie laktacji.

Brimoplus nie powinien być stosowany przez kobiety karmiące piersią.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek Brimoplus wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Może on wywoływać przemijające niewyraźne widzenie, uczucie zmęczenia i/lub senność, które mogą upośledzać zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Pacjent powinien poczekać do ustąpienia tych objawów, zanim będzie prowadził pojazd mechaniczny lub obsługiwał maszyny.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Na podstawie danych z badań klinicznych z okresem obserwacji wynoszącym 12 miesięcy, do najczęstszych działań niepożądanych leku Brimoplus należały przekrwienie spojówek (około 15% pacjentów) oraz uczucie palenia w oku (około 11% pacjentów). W większości przypadków nasilenie objawów było łagodne, a wskaźniki przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych wynosiły

odpowiednio jedynie 3,4% oraz 0,5%. Tak jak inne miejscowo stosowane leki okulistyczne, tymolol wchłania się do krążenia ogólnego. Może to powodować podobne działania niepożądane jak po stosowaniu beta-adrenolityków ogólnie. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po zastosowaniu miejscowym do oka jest niższa niż po podaniu ogólnym. Wymienione działania niepożądane obejmują też działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu innych leków okulistycznych z klasy beta-adrenolityków.

Następujące działania niepożądane były zgłaszane w czasie badań klinicznych:

*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 oka*

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ): przekrwienie spojówek, uczucie palenia  
 Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): uczucie klucia 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, uczucie 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 szklonego, astenopia (osłabienie ostrości widzenia), światłowstręt, przerost brodawki, ból powieki, zblednięcie spojówki, obrzęk rogówki, nacieki na rogówce, oddzielenie ciała szklonego

*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 oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia*

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

*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

*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

*Badania diagnostyczne*

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby

Od czasu wprowadzenia leku Brimoplus na rynek zgłaszano następujące działania niepożądane:

*Zaburzenia serca*

Częstość nieznana: zaburzenia rytmu, bradykardia, tachykardia

*Zaburzenia naczyniowe*

Częstość nieznana: obniżenie ciśnienia tętniczego krwi

Ponadto, niżej wymienione działania niepożądane występowały podczas stosowania jednej z substancji czynnych i potencjalnie mogą wystąpić także podczas leczenia lekiem Brimoplus:

*Brymonidyna*

*Zaburzenia psychiczne:* bezsenność

*Zaburzenia oka:* zapalenie tęczówki, zwężenie źrenicy

*Zaburzenia oddechowe, 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

U noworodków i niemowląt (w wieku poniżej 2 lat), które przyjmowały brymonidynę w leczeniu jaskry wrodzonej, zgłaszano objawy przedawkowania brymonidyny, takie jak utrata świadomości, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, obniżenie napięcia mięśni, bradykardia, hipotermia, sinica i bezdech (patrz punkt 4.3).

Częste przypadki występowania senności obserwowano u dzieci w wieku 2 lat i starszych, zwłaszcza w wieku 2–7 lat i (lub) o masie ciała poniżej 20 kg (patrz punkt 4.4).

*Tymolol (dodatkowe działania niepożądane były obserwowane podczas podawania beta-adrenolityków do stosowania do oka i mogą wystąpić podczas podawania tymololu)*

*Zaburzenia układu immunologicznego* układowe reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka miejscowa i uogólniona, świąd, reakcja anafilaktyczna

*Zaburzenia metabolizmu i odżywiania* hipoglikemia

*Zaburzenia psychiczne:* bezsenność, koszmary senne, utrata pamięci

*Zaburzenia układu nerwowego:* udar mózgu, nasilenie objawów miastonii gravis, parestezja, niedokrwienie mózgu

*Zaburzenia oka:* zmniejszenie wrażliwości rogówki, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, opadanie powieki, odwarstwienie naczyniówki (po zabiegu filtracyjnym – patrz punkt 4.4), zmiany refrakcji (w niektórych przypadkach z powodu odstawienia leku zwężającego źrenicę)

<i>Zaburzenia ucha i błędnika:</i>	szum w uszach
<i>Zaburzenia serca:</i>	ból w klatce piersiowej, obrzęki, blok przedsionkowo-komorowy, zatrzymanie akcji serca, niewydolność serca
<i>Zaburzenia naczyniowe:</i>	zaburzenia krążenia mózgowego, chromanie, zjawisko Raynauda, zimne ręce i stopy
<i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	skurcz oskrzeli (głównie u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą przebiegającą ze skurczem oskrzeli), duszność, kaszel, niewydolność oddechowa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	nudności, biegunka, niestrawność, ból brzucha, wymioty
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	łysienie, wysypka przypominająca łuszczycę lub nasilenie łuszczycy, wysypka
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	bóle mięśni, toczeń rumieniowaty układowy
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	choroba Peyroniego
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	zaburzenia czynności seksualnych, zmniejszone libido

## 4.9 Przedawkowanie

### *Brymonidyna*

#### *Przedawkowanie po podaniu do oka*

Zgłoszono przypadki wystąpienia objawów przedawkowania brymonidyny, takich jak utrata świadomości, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, obniżenie napięcia mięśni, bradykardia, hipotermia, sinica i bezdech w leczeniu jaskry wrodzonej u niemowląt i noworodków (w wieku poniżej 2 lat) otrzymujących brymonidynę jako jeden z leków.

#### *Przedawkowanie układowe w następstwie przypadkowego spożycia:*

Opublikowano zgłoszenia 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 niski poziom przytomności, obniżenie napięcia mięśni, bradykardia, hipotermia 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.

Otrzymano zgłoszenia dwóch przypadków działań niepożądanych po przypadkowym spożyciu 9-10 kropli brymonidyny przez osoby dorosłe. U tych osób wystąpił epizod obniżenia ciśnienia tętniczego krwi prowadzący w jednym przypadku do wystąpienia nadciśnienia z odbicia, około 8 godzin po spożyciu leku. W obu przypadkach zgłoszono całkowite ustąpienie objawów w ciągu 24 godzin. U trzeciego pacjenta, który przyjął doustnie nieznaną ilość brymonidyny, nie stwierdzono wystąpienia działań niepożądanych.

Opisywano objawy przedawkowania innych alfa-2-agonistów po podaniu doustnym, takie jak obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, osłabienie, wymioty, letarg, działanie sedatywne, bradykardia,



arytmie, zwężenie źrenic, bezdech, obniżone napięcie mięśniowe, hipotermia, depresja oddechowa i drgawki.

#### *Tymolol*

Objawy układowego przedawkowania tymololu są następujące: bradykardia, hipotonia, skurcz oskrzeli, ból głowy, zawroty głowy i zatrzymanie akcji serca. Badanie z udziałem pacjentów wykazało, że tymolol nie podlega łatwo dializie.

W razie wystąpienia przedawkowania, należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

*Grupa farmakoterapeutyczna:* leki stosowane w okulistyce – leki przeciw jaskrze i zwężające źrenicę – beta-adrenolityki – tymolol, produkty złożone,

*Kod ATC:* S01ED 51

#### *Mechanizm działania*

Lek Brimoplus zawiera dwie substancje czynne: winian brymonidyny i maleinian tymololu. Obie te substancje obniżają podwyższone ciśnienie śródgałkowe. Ich mechanizmy działania uzupełniają się. Ich łączne działanie powoduje dodatkowe zmniejszenie ciśnienia śródgałkowego w porównaniu do stosowania każdej z substancji czynnych osobno. Lek Brimoplus ma szybki początek działania.

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. Wskutek tego wybiórczego działania nie dochodzi do rozszerzenia źrenicy i nie występuje skurcz naczyń włosowatych przeszczepów ksenogenicznych siatkówki ludzkiej.

Uważa 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. Nie ma on wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, bezpośredniego działania depresyjnego na mięsień sercowy ani działania znieczulającego miejscowo (stabilizującego błony komórkowe). Tymolol obniża ciśnienie śródgałkowe poprzez zmniejszenie wytwarzania cieczy wodnistej. Dokładnego mechanizmu działania nie ustalono. Jest możliwe, że tymolol hamuje nasiloną syntezę cyklicznego AMP, spowodowaną przez endogenną stymulację beta-adrenergiczną.

#### *Działanie kliniczne*

Przeprowadzono trzy badania kliniczne z grupą kontrolną, z podwójnie ślełą próbą. W tych badaniach Lek Brimoplus (stosowany dwa razy na dobę) powodował klinicznie istotne dodatkowe obniżenie średniego ciśnienia śródgałkowego w ciągu dnia w porównaniu z tymololem (podawanym dwa razy na dobę) oraz brymonidyną (stosowaną dwa razy na dobę lub trzy razy na dobę) w monoterapii.

W badaniu z udziałem pacjentów, u których ciśnienie śródgałkowe nie było wystarczająco wyrównane po okresie wstępnym, trwającym 3 tygodnie, w którym stosowano monoterapię, uzyskano dalsze obniżenie ciśnienia śródgałkowego w ciągu dnia o 4,5, 3,3 oraz 3,5 mm Hg – przy stosowaniu przez 3 miesiące odpowiednio leku Brimoplus (dwa razy na dobę), tymololu (dwa razy na dobę) lub brymonidyny (dwa razy na dobę). W badaniu tym, w najniższym punkcie wykresu, można było wykazać znamienne dodatkowe obniżenie ciśnienia śródgałkowego jedynie w porównaniu do brymonidyny, ale nie można go było wykazać w porównaniu do tymololu. Niemniej jednak, wyniki z innych punktów czasowych potwierdzały zdecydowanie pozytywny trend terapii przy użyciu preparatu Brimoplus. Połączone dane z dwóch innych badań wykazały statystyczną przewagę w stosunku do tymololu trwającą przez cały czas.

Ponadto, działanie leku Brimoplus w postaci obniżenia ciśnienia śródgałkowego było stale nie gorsze od uzyskiwanego przy leczeniu brymonidyną i tymololem. (Wszystkie leki stosowano dwa razy na dobę.)

W badaniach z podwójnie ślepą próbą, działanie preparatu Brimoplus w postaci obniżenia ciśnienia śródgałkowego utrzymywało się do 12 miesięcy.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### *Lek Brimoplus*

W skrzyżowanym badaniu z udziałem osób zdrowych porównano stosowanie brymonidyny i tymololu w monoterapii oraz leku Brimoplus. Oznaczono stężenia brymonidyny i tymololu w osoczu krwi. Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic pod względem AUC pomiędzy brymonidyną i tymololem stosowanymi w monoterapii lub w preparacie skojarzonym Brimoplus. Średnie stężenia maksymalne (C<sub>max</sub>) w osoczu krwi po podaniu preparatu Brimoplus wynosiły odpowiednio 0,0327 i 0,406 ng/ml.

### *Brymonidyna*

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

Brymonidyna po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana i szybko wydalana. Większa część dawki (około 74%) jest wydalana w postaci metabolitów z moczem, w ciągu pięciu dni. Nie wykryto w moczu leku w postaci niezmienionej. Badania *in vitro* wykonane na zwierzętach i hodowlach komórek wątroby ludzkiej wskazują, że metabolizm jest w dużym stopniu pośredniczony przez oksydazę aldehydową i cytochrom P450. Stąd wydalanie z organizmu jest, jak się wydaje, związane głównie z metabolizmem w wątrobie.

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

Brymonidyna nie jest metabolizowana w znacznym stopniu w oku ludzkim.

### *Tymolol*

Po miejscowym podaniu tymololu w postaci kropli do oczu 0,5%, u pacjentów poddawanych leczeniu operacyjnemu z powodu zaćmy, szczytowe stężenie w cieczy wodnistej wynosiło 898 ng/ml. Obserwowano je po godzinie od podania leku. Część dawki jest wchłaniana do krążenia układowego i w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Okres półtrwania tymololu w osoczu krwi wynosi około 7 godzin. Tymolol jest częściowo metabolizowany w wątrobie, a jego metabolity są wydalane przez nerki. Tymolol nie wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa każdej z substancji czynnych leku przy stosowaniu do oka i układowo jest dobrze znany. Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania każdej z substancji, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i działania karcynogennego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Również dodatkowe badania toksycznego działania na oko po podaniu wielokrotnym preparatu Brimoplus nie wykazały szczególnego zagrożenia dla człowieka.

### *Brymonidyna*

Winian brymonidyny nie miał działania teratogennego w badaniach na zwierzętach, ale powodował poronienia u królików oraz zmniejszenie wzrostu w okresie pourodzeniowym u szczurów, u których

ekspozycja układowa na lek była odpowiednio około 37 razy i około 134 razy większa od uzyskiwanej podczas terapii u ludzi.

### *Tymolol*

W badaniach na zwierzętach wykazano, że beta-adrenolityki zmniejszają przepływ krwi przez pępowinę, zmniejszają wzrost płodu, opóźniają kostnienie i zwiększają wskaźnik zgonów płodów i noworodków, ale nie mają działania teratogenne. Przy podawaniu matkom tymololu w dużych dawkach, u płodów obserwowano działania embriotoksyczne (resorpcja) u królików oraz fetotoksyczne (opóźnienie kostnienia) u szczurów. Badania dotyczące działania teratogenne, przeprowadzone na myszach, szczurach i królikach, którym podawano tymolol w dawkach do 4200 razy większych od dawki dobowej u ludzi leczonych lekiem Brimoplus, nie wykazały obecności wad rozwojowych płodów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Benzalkoniowy chlorek  
Sodu diwodorofosforan dwuwodny  
Disodu fosforan dwuwodny  
Benzalkoniowy chlorek  
Kwas solny lub sodu wodorotlenek (dodawane do ustalenia pH)  
Woda do wstrzykiwań.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Nieotwarty: 18 miesięcy  
Po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni.

Produkt przechowywany w temperaturze poniżej 30°C, w opakowaniu zewnętrznym chroniącym go przed światłem zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez okres 28 dni.  
Z mikrobiologicznego punktu widzenia po otwarciu produkt można przechowywać przez maksymalnie 28 dni w temperaturze poniżej 30°C, w opakowaniu zewnętrznym chroniącym go przed światłem. Użytkownik ponosi odpowiedzialność za inne warunki oraz czas przechowywania leku.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Warunki przechowywania gotowego produktu po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Białe butelki z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) z kroplomierzami wykonanymi z LDPE oraz zakrętką z HDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym w tekturowym pudełku. Każda butelka zawiera 5 ml roztworu.  
Dostępne są następujące wielkości opakowań: 1, 3, 5, 6, lub 10 butelek po 5 ml.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
ul. Emilii Plater 53  
00-113 Warszawa

**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**