

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przezroczysty, żółto-zielony roztwór.

Osmolarność: 280-330 mOsmol/kg.

pH: 5,7 – 6,5.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- W monoterapii u pacjentów, u których miejscowe stosowanie β -adrenolityków jest przeciwwskazane.
- W leczeniu skojarzonym z innymi lekami obniżającymi CŚG, jeżeli zmniejszenie ciśnienia z użyciem jednego leku jest niewystarczające (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Zaleca się stosować jedną kroplę produktu leczniczego Briglau do chorego oka (oczu) dwa razy na dobę, w odstępach około 12 godzin. U osób w podeszłym wieku nie ma konieczności zmiany dawkowania.

Podobnie jak w przypadku innych rodzajów kropli do oczu, aby zmniejszyć możliwość wchłonięcia brymonidyny do krążenia systemowego, bezpośrednio po zakropieniu leku zaleca się uciśnięcie przez jedną minutę woreczka łzowego w okolicy kąta przyśrodkowego oka (uciśnięcie punktu łzowego). Taki schemat postępowania powinien być niezwłocznie wykonany przy podaniu każdej kropli.

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

Stosowanie w niewydolności nerek i wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Briglau u dzieci poniżej 12 lat. Stosowanie jest przeciwwskazane u noworodków i niemowląt (poniżej 2 lat) (patrz punkt 4.3, punkt 4.4 i punkt 4.9). Odnotowano występowanie ciężkich działań niepożądanych u noworodków.

Nie ustalano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania brymonidyny u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- U noworodków i niemowląt (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 2 - 7 lat i (lub) o masie ciała ≤ 20 kg, produkt należy stosować ostrożnie i ściśle monitorować stan pacjenta z uwagi na bardzo często obserwowaną patologiczną senność (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność stosując produkt u chorych z ciężką, niestabilną i niepoddającą się leczeniu chorobą układu sercowo-naczyniowego.

U niektórych chorych uczestniczących w badaniach klinicznych (12,7%) odnotowano przypadki ocznych reakcji nadwrażliwości po podaniu brymonidyny (szczegółowe dane, patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych, należy przerwać stosowanie produktu Briglau.

Po podaniu 0,2% brymonidyny zgłaszano opóźnione reakcje nadwrażliwości dotyczące oczu, przy czym niektóre ze zgłoszeń określono jako powiązane ze wzrostem ciśnienia wewnątrz oka.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu u chorych z niewydolnością wątroby i (lub) nerek, dlatego zaleca się ostrożność w przypadku stosowania brymonidyny w tych grupach chorych.

Środek konserwujący będący składnikiem produktu Briglau, 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 założeniem. Substancja ta zmienia zabarwienie soczewek kontaktowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Briglau 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 lekami. Należy jednak mieć na uwadze możliwość wystąpienia działania addycyjnego lub nasilania przez brymonidynę działania substancji hamujących czynność OUN (alkoholu, barbituranów, opioidów, leków uspokajających, anestetyków).

Brak danych dotyczących wpływu brymonidyny na stężenie katecholamin we krwi. Niemniej jednak należy zachować ostrożność u chorych przyjmujących produkty mogące wpływać na metabolizm lub wychwytywanie katecholamin np. chlorpromazyna, metylofenidat, rezerpina.

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu podczas ciąży u ludzi. W badaniach na zwierzętach brymonidyna nie wykazywała działania teratogennego. W stężeniach w osoczu większych niż obserwowane podczas leczenia u ludzi, brymonidyna powodowała u królików zwiększenie odsetka strat przedimplantacyjnych i zahamowanie wzrostu potomstwa po urodzeniu. W ciąży brymonidynę można stosować wyłącznie, jeżeli korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Nie wiadomo czy brymonidyna wydzielana jest z mlekiem kobiet. Brymonidyna przenika natomiast do mleka samic szczurów. Nie należy stosować produktu Briglau w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brymonidyna może wywoływać uczucie zmęczenia i (lub) senność, które mogą mieć negatywny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Brymonidyna może prowadzić także do zaburzeń ostrości wzroku i (lub) zaburzeń widzenia, które mogą źle wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, szczególnie w nocy lub w ograniczonych warunkach oświetleniowych. Pacjent powinien poczekać do czasu aż te objawy ustąpią, zanim będzie prowadził pojazd lub obsługiwał maszyny.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane, występujące u 22 do 25% chorych, obejmują suchość błony śluzowej jamy ustnej, przekrwienie gałki ocznej, oraz uczucie pieczenia lub kłucia oczu. Działania te są zwykle przemijające i nie powodują konieczności przerwania leczenia.

Objawy reakcji alergicznych ze strony 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 ($< 1/10\ 000$)

Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia serca

Niezbyt często: zaburzenia rytmu serca i arytmie (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 kłucie, świąd, uczucie obecności ciała obcego, pęcherzyki na spojówkach, 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 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, 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 w ustach
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 tęczówki 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 przytomności, letarg, ospałość, zmniejszenie ciśnienia tętniczego, wiotkość, bradykardia, hipotermia, sinica 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 leków blokujących receptory beta kontrola jaskry nie była pełna, stwierdzono, że stosowaniu brymonidyny jako leczenia uzupełniającego towarzyszyła duża częstość występowania senności (55%). U 8% dzieci nasilenie tego objawu było znaczne, a u 13% pacjentów prowadziło do odstawienia leku. Częstość występowania senności zmniejszała się wraz z wiekiem, najmniejsza była w grupie siedmiolatków (25%). Jednak większy wpływ na jej występowanie niż wiek miała masa ciała. Objaw ten stwierdzano częściej u dzieci z masą ciała ≤ 20 kg (63%) niż u dzieci ważących >20 kg (25%) (patrz punkt 4.4).

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 oddechową pacjenta.

Opisywano objawy doustnego przedawkowania innych alfa-2-agonistów, takie jak: niedociśnienie tętnicze, osłabienie, wymioty, letarg, uspokojenie polekowe, bradykardia, arytmia, zwężenie źrenic, bezdech, obniżone napięcie mięśni, hipotermia, zahamowanie oddechu i napad drgawkowy.

Populacja pediatryczna

Opublikowano albo nadesłano 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 zaburzenia świadomości, letarg, senność, obniżenie napięcia mięśni, bradykardia, hipotermia, błądność, 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 leku do receptorów α_1 -adrenergicznych jest 1000 razy mniejsze w porównaniu z powinowactwem do receptorów α_2 -adrenergicznych.

Dzięki temu brymonidyna nie powoduje rozszerzenia źrenic ani skurczu naczyń włosowatych po heteroprzeszczepieniach siatkówki ludzkiej.

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

Ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u osób chorych na astmę oskrzelową nie wykazały występowania działań niepożądanych.

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

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

Badania kliniczne wskazują, że brymonidyna może być skutecznie kojarzona z lekami β -adrenolitycznymi stosowanymi miejscowo. Krótkookresowe badania kliniczne sugerują 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 niewielkiego stopnia kumulację produktu w krwi. Pole powierzchni pod krzywą stężenie-czas, 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. Pozorny okres półtrwania w krążeniu systemowym po miejscowym podaniu produktu wynosił średnio około 3 godziny.

Wiązanie brymonidyny z białkami osocza po podaniu miejscowym u ludzi wynosi 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-siatkówece 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 chorych 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 winianu brymonidyny przekraczającą czterokrotnie dawki 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%) wydalona została w ciągu 5 dni z moczem w postaci metabolitów. 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 systemowego 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 chorych

Profil farmakokinetyczny u osób w podeszłym wieku:

C_{max} , AUC i czas 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 wchłanianiem leku do krążenia systemowego oraz jego eliminacją.

Trwające 3 miesiące badania kliniczne z udziałem chorych w podeszłym wieku wykazały, że układowa ekspozycja na brymonidynę była bardzo mała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne oparte na konwencjonalnych badaniach dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie wskazują na istnienie szczególnych zagrożeń dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek
Alkohol poliwinylowy
Sodu chlorek
Sodu cytrynian
Kwas cytrynowy jednowodny
Kwas solny (do ustalenia pH) lub
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Przed pierwszym otwarciem: 2 lata

Po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego lek może być używany w ciągu 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z LDPE z kroplomierzem z LDPE i z zakrętką z HDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym w tekturowym pudełku.

Butelka zawiera 5 ml roztworu.

Wielkość opakowań: 1 × 5 ml.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medana Pharma SA
ul. Władysława Łokietka 10
98-200 Sieradz

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO