

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Brymont 2 mg/ml krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 2,0 mg winianu brimonidyny, co odpowiada 1,3 mg brimonidyny.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przejrzysty, zielonkawo-żółty lub lekko zielonkawo-żółty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- W monoterapii u pacjentów, u których miejscowe stosowanie beta-adrenolityków jest przeciwwskazane.
- W leczeniu wspomagającym z innymi lekami obniżającymi ciśnienie śródgałkowe, w przypadku nieuzyskania docelowego ciśnienia śródgałkowego przy pomocy jednego leku (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Zalecana dawka wynosi jedną kroplę produktu leczniczego Brymont do chorego oka (oczu) dwa razy na dobę, w odstępach co około 12 godzin. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

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

Produkt leczniczy Brymont nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat i jest przeciwwskazany u noworodków i niemowląt (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.9). Stwierdzono, że u noworodków mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Brymont u dzieci.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek i wątroby

Produkt leczniczy Brymont powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub nerek (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podobnie jak w przypadku innych kropli do oczu, w celu uniknięcia możliwej absorpcji ogólnoustrojowej, zaleca się uciśnięcie woreczka łzowego w kącie szpary powiekowej (ucisk punktowy) przez jedną minutę, natychmiast po zakropleniu każdej kropli.

W przypadku stosowania więcej niż jednego leku okulistycznego, należy zachować 5 do 15 minut przerwy pomiędzy podaniem każdego z leków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Noworodki i niemowlęta (patrz punkt 4.8).
- Pacjenci przyjmujący inhibitor monoaminooksydazy (MAO) oraz pacjenci przyjmujący leki przeciwdepresyjne wpływające na przekąźnictwo noradrenergiczne (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz mianseryna).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dzieci i młodzież

Należy zachować ostrożność podczas leczenia dzieci w wieku od 2 lat, szczególnie w wieku 2–7 lat i/lub o masie ciała < 20 kg oraz dokładnie monitorować ze względu na dużą częstość występowania senności (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężką lub niestabilną i niewyrównaną chorobą układu krążenia.

W badaniach klinicznych u niektórych pacjentów (12,7%) przyjmujących produkt leczniczy Brymont występowały reakcje typu alergicznego ze strony oczu (szczegółowe dane, patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia reakcji alergicznej należy odstawić produkt leczniczy Brymont.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Brymont u pacjentów z depresją, zaburzeniami krążenia mózgowego lub wieńcowego, zespołem Raynauda, niedociśnieniem ortostatycznym lub zapaleniem zakrzepowo-zarostowym naczyń krwionośnych.

Ponieważ nie badano stosowania produktu leczniczego Brymont u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, należy zachować ostrożność podczas stosowania leku w tych grupach pacjentów.

Środek konserwujący znajdujący się w produkcie leczniczym Brymont, chlorek benzalkoniowy, może powodować podrażnienie oka. Należy unikać kontaktu z miękkimi soczewkami kontaktowymi. Przed podaniem leku należy wyjąć soczewki kontaktowe i odczekać 15 minut przed ich ponownym założeniem. Produkt leczniczy może powodować zmiany barwy miękkich soczewek kontaktowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Mimo że nie przeprowadzono badań specyficznych interakcji lekowych z produktem leczniczym Brymont, należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia działania addycyjnego lub nasilenia działania z lekami hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego (alkohol, barbiturany, opioidy, leki uspokajające i znieczulające).

Brak dostępnych danych dotyczących stężenia krążących katecholamin po podaniu produktu leczniczego Brymont. Jednakże zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących leki, które mogą wpływać na metabolizm i wychwyt krążących amin, np. trójpierścieniowe środki

antydepresyjne, inhibitory monoaminooksydazy, wenflaksynę, chlorpromazyne, metylofenidat, rezerpinę.

Po podaniu produktu leczniczego Brymont, u niektórych pacjentów obserwowano klinicznie nieznaczące obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Zaleca się ostrożność w przypadku skojarzonego stosowania leków przeciwnadciśnieniowych i/lub glikozydów nasercowych z produktem leczniczym Brymont.

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku rozpoczynania (lub zmiany dawki) leku układowego podawanego w skojarzeniu (bez względu na postać farmaceutyczną), który może powodować interakcje z agonistami α -adrenergicznymi lub zakłócać ich działanie, tj. agonistów lub antagonistów receptora adrenergicznego (np. izoprenaliny, prazosyny).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie określono bezpieczeństwa stosowania leku podczas ciąży u ludzi. W badaniach na zwierzętach winian brimonidyny nie powodował żadnych działań teratogennych. U królików winian brimonidyny w stężeniu osoczym większym, niż obserwowane podczas leczenia u ludzi, powodował podwyższone ryzyko utraty wczesnej ciąży oraz pourodzeniowe opóźnienie wzrostu. Produkt leczniczy Brymont może być stosowany podczas ciąży tylko w przypadku, gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Nie wiadomo, czy brimonidyna jest wydzielana w mleku matki. Lek jest wydzielany w mleku u szczurów. Produktu leczniczego Brymont nie należy podawać kobietom karmiącym piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Brymont może powodować zmęczenie i/lub ospałość, które mogą upośledzać zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Produkt leczniczy Brymont może powodować niewyraźnię i (lub) nieprawidłowe widzenie, które mogą upośledzać zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, szczególnie w nocy lub przy ograniczonym oświetleniu. Przed rozpoczęciem prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy odczekać, aż powyższe objawy ustąpią.

4.8 Działania niepożądane

Dzieci i młodzież

W badaniu fazy III z okresem obserwacji 3 miesięcy, z udziałem dzieci w wieku 2–7 lat z jaskrą, która była niewystarczająco wyrównana za pomocą beta-adrenolityków, opisywano wysoką częstość występowania ospałości (55%) w związku ze stosowaniem brimonidyny w leczeniu wspomagającym. U 8% dzieci działanie to było ciężkie i prowadziło do odstawienia leku u 13% dzieci. Częstość występowania ospałości malała wraz z wiekiem i była najniższa w grupie dzieci w wieku 7 lat (25%), ale była bardziej związana z masą ciała, występując częściej u dzieci o masie ciała ≤ 20 kg (63%) w porównaniu z dziećmi o masie ciała >20 kg (25%) (patrz punkt 4.4).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi leku są suchość błon śluzowych jamy ustnej, przekrwienie spojówek oraz uczucie pieczenia/kłucia, występujące u 22 do 25% pacjentów. Działania niepożądane są na ogół przemijające i rzadko o ciężkości wymagającej odstawienia leku.

W badaniach klinicznych objawy reakcji alergicznych ze strony oczu występowały u 12,7% pacjentów (powodując odstawienie leku przez 11,5% pacjentów); u większości pacjentów powyższe działania niepożądane występowały pomiędzy 3 i 9 miesiącem leczenia.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się znaczeniem. Klasyfikacja częstości występowania działań niepożądanych jest prowadzona według następującej skali: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($< 1/10.000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10.000$), nie znane (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: układowe reakcje alergiczne

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: depresja

Bardzo rzadko: bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy, ospałość

Często: zawroty głowy, zaburzenia smaku

Bardzo rzadko: omdlenia

Zaburzenia oka

Bardzo często:

- podrażnienie oka, w tym reakcje alergiczne (przekrwienie, uczucie palenia i klucia, świąd, uczucie obecności ciała obcego w oku, pęcherzykowe zapalenie spojówek)

- niewyraźne widzenie

Często:

- miejscowe podrażnienie (przekrwienie i obrzęk powieki, zapalenie powieki, obrzęk i wydzielina ze spojówki, ból i łzawienie oka)

- światłowstręt

- nadżerka rogówki, powierzchniowe punkcikowate zapalenie rogówki

- suchość oka

- zbielenie spojówek

- zaburzenia widzenia

- zapalenie spojówki

Bardzo rzadko:

- zapalenie tęczówki (zapalenie błony naczyniowej przedniego odcinka oka)

- zwężenie źrenicy

Zaburzenia serca

Niezbyt często: kołatanie, arytmia (w tym rzadkoskurcz i częstoskurcz)

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: nadciśnienie, niedociśnienie

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 jamie ustnej

Często: objawy ze strony żołądka i jelit

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: zmęczenie

Często: astenia

W przypadku stosowania brimonidyny jako części leczenia wrodzonej jaskry, u noworodków i niemowląt przyjmujących brimonidynę obserwowano objawy przedawkowania leku, takie jak utrata przytomności, niedociśnienie, hipotonia, rzadkoskurcz, hipotermia, sinica oraz bezdech (patrz punkt 4.3).

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:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181 C
02- 222 Warszawa
Tel.: +48 22 49 21 301
Faks: +48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie do oka (oczu):

Dzieci i młodzież

Objawy przedawkowania brimonidyny (w tym utratę przytomności, niedociśnienie, hipotonię, rzadkoskurcz, hipotermię, sinicę oraz bezdech) opisywano u noworodków i niemowląt przyjmujących brimonidynę w leczeniu wrodzonej jaskry.

Przedawkowanie leku podawanego do oka (oczu) jest mało prawdopodobne. Nie opisywano przypadków przedawkowania u dorosłych.

Przedawkowanie układowe z powodu nieumyślnego spożycia:

Dzieci i młodzież

Doniesienia o ciężkich działaniach niepożądanych po nieumyślnym spożyciu brimonidyny przez dzieci zostały opublikowane lub zgłoszone do firmy Allergan. U pacjentów występowały objawy hamowania czynności ośrodkowego układu nerwowego, zazwyczaj chwilowa śpiączka lub częściowa utrata przytomności, hipotonia, rzadkoskurcz, hipotermia oraz bezdech, które wymagały przyjęcia na oddział intensywnej terapii oraz intubacji, w razie konieczności. U wszystkich pacjentów nastąpiła pełna poprawa, na ogół w ciągu 6–24 godzin.

Zgłoszono dwa przypadki działań niepożądanych po nieumyślnym spożyciu 9–10 kropeł brimonidyny u osób dorosłych. U pacjentów wystąpił epizod niedociśnienia, po którym w jednym przypadku nastąpiło nadeśnienie „z odbicia” po około 8 godzinach po przedawkowaniu. U obu pacjentów opisywano pełny powrót do zdrowia w ciągu 24 godzin. Nie obserwowano działań niepożądanych u trzeciego pacjenta, po doustnym przyjęciu nieznanej dawki brimonidyny.

Po doustnym przedawkowaniu innych agonistów receptorów alfa-2-adrenergicznych opisywano objawy, takie jak niedociśnienie, astenia, wymioty, letarg, sedacja, rzadkoskurcz, arytmia, zwężenie źrenicy, bezdech, hipotonia, hipotermia, depresja oddechowa oraz napad padaczkowy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w jaskrze, kod ATC: S01EA 05.

Brimonidyna jest agonistą receptora alfa-2-adrenergicznego, który jest 1000-krotnie bardziej selektywny w stosunku do receptora alfa-2-adrenergicznego niż alfa-1-adrenergicznego. Powyższa selektywność powoduje brak rozszerzenia źrenicy oraz zwężenia mikronaczyń związanych z heteroprzeszczepami siatkówki u ludzi.

Miejscowe podanie winianu brimonidyny obniża ciśnienie śródgałkowe u ludzi wykazując minimalne oddziaływanie na układ krążenia i parametry czynności płuc.

Ograniczone dane u pacjentów z astmą oskrzelową nie wskazują na żadne działania niepożądane.

Brimonidyna wykazuje szybki początek działania, a maksymalne działanie obniżające ciśnienie śródgałkowe obserwowano w ciągu dwóch godzin po podaniu leku. W dwóch badaniach trwających 1 rok, brimonidyna obniżała ciśnienie śródgałkowe średnio o około 4–6 mm Hg.

Badania fluorofotometryczne na zwierzętach i u ludzi wskazują na podwójny mechanizm działania winianu brimonidyny. Uważa się, że brimonidyna może obniżać ciśnienie śródgałkowe poprzez zmniejszanie tworzenia się cieczy wodnistej oka i nasilenie odpływu z błony naczyniowej i twardówki.

Badania kliniczne wskazują, że brimonidyna jest skuteczna w skojarzeniu z miejscowymi beta-adrenolitykami. Badania o krótszym czasie trwania również wskazują, że brimonidyna wywiera klinicznie znaczące działanie addycyjne w skojarzeniu z trawoprostem (6 tygodni) i latanoprostem (3 miesiące).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Po podaniu doustnym u ludzi, brimonidyna jest dobrze wchłaniana

Po podawaniu do oka (oczu) roztworu 0,2% dwa razy na dobę, przez 10 dni, stężenia leku w osoczu były małe (średnie $C_{max} = 0,06$ ng/ml). Po wkropleniu wielokrotnym (2 razy na dobę przez 10 dni) obserwowano niewielką akumulację leku we krwi. Pole powierzchni pod krzywą stężenia w osoczu w zależności od czasu w okresie 12 godzin, w stanie nasycenia ($AUC_{0-12\text{godz.}}$) wynosiło 0,31 ng·godz./ml, w porównaniu do 0,23 ng·godz./ml po pierwszej dawce. Średni pozorny półokres trwania w krążeniu układowym u ludzi po podaniu miejscowym wynosił około 3 godziny.

Dystrybucja

Wiązanie brimonidyny z białkami osocza po podaniu miejscowym u ludzi wynosi około 29%.

Brimonidyna wiąże się odwracalnie z melaniną w tkankach oka, *in vitro* oraz *in vivo*. Po 2 tygodniach zakraplania do oka, stężenia brimonidyny w tęczówce, ciele rzęskowym oraz naczyniówce i siatkówce oka były 3- do 17-krotnie większe niż stężenia po podaniu pojedynczej dawki. W przypadku braku melaniny nie dochodzi do akumulacji leku.

Znaczenie wiązania z melaniną u ludzi jest niejasne. Jednakże w badaniu biomikroskopowym oczu u pacjentów przyjmujących brimonidynę przez okres do jednego roku nie obserwowano znaczących działań niepożądanych ze strony oka. Nie stwierdzono również istotnego działania toksycznego oka podczas trwającego 1 rok badania bezpieczeństwa stosowania u małp, którym podawano dawkę winianu brimonidyny około czterokrotnie większą niż dawka zalecana.

Eliminacja

Po podaniu doustnym u ludzi, brimonidyna jest szybko eliminowana. Większa część dawki (około 75%) była wydalana w postaci metabolitów z moczem w ciągu pięciu dni. Nie stwierdzono obecności

leku w postaci niezmienionej w moczu. Badania *in vitro*, na zwierzęcej i ludzkiej wątrobie, wskazują, że metabolizm przebiega w znacznym stopniu za pośrednictwem oksydazy aldehydowej i cytochromu P450. Tym samym, eliminacja ogólnoustrojowa przebiega, jak się wydaje, głównie za pośrednictwem metabolizmu w wątrobie.

Liniowość lub nieliniowość:

Po jednokrotnym podaniu miejscowym leku o stężeniu 0,08%, 0,2% oraz 0,5% nie obserwowano znaczącego odchylenia C_{max} w osoczu oraz AUC od proporcjonalności względem dawki.

C_{max}, AUC oraz pozorny okres półtrwania brimonidyny są zbliżone u osób w podeszłym wieku (65 lat lub powyżej) po podaniu jednokrotnym w porównaniu z młodymi dorosłymi, co wskazuje na to, że układowe wchłanianie i eliminacja nie zależą od wieku.

Dane z 3-miesięcznego badania klinicznego, obejmującego pacjentów w podeszłym wieku, wskazują, że układowa ekspozycja na brimonidynę była bardzo mała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Alkohol poliwinylowy
Sodu cytrynian, dwuwodny
Kwas cytrynowy, jednowodny
Sodu chlorek
Benzalkoniowy chlorek
Kwas solny 1N do ustalenia pH
Sodu wodorotlenek do ustalenia pH
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem: 3 lata.

Po otwarciu: należy zużyć w ciągu 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biała butelka z LDPE z przezroczysty kroplomierzem z LDPE oraz biała zakrętka z HDPE zawierająca 5 ml przejrzystego zielonkawo-żółtego lub jasno zielonkawo-żółtego roztworu.

Butelki zawierające 5 ml w opakowaniach po 1, 2 lub 3 sztuki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Blumont Pharma Ltd,
23 Moortown Close
Grantham
Lincs NG31 9 GG
Wielka Brytania

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

Pozwolenie nr 18235

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

2011.06.02

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2016.02.17