

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kropla roztworu zawiera 2,0 mg brymonidyny winianu, co odpowiada 1,3 mg brymonidyny.

Substancje pomocnicze:

Zawiera chlorek benzalkoniowy 0,05 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przejrzysty, zielono-żółty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Obniżenie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego u pacjentów z jaskrą otwartego kąta lub nadciśnieniem ocznym.

- W monoterapii u pacjentów, u których przeciwwskazane jest miejscowe zastosowanie leków blokujących receptory β -adrenergiczne.
- Jako lek wspomagający leczenie, wraz z innymi lekami obniżającymi ciśnienie śródgałkowe, jeśli odpowiednie ciśnienie śródgałkowe nie zostało osiągnięte podczas leczenia jednym lekiem (patrz punkt 5.1)

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecane dawkowanie u młodzieży i pacjentów dorosłych (w tym pacjentów w podeszłym wieku)

Zalecana dawka to jedna kropla do chorego oka (oczu) dwa razy na dobę, co 12 godzin. Nie ma potrzeby zmiany dawkowania w przypadku stosowania leku przez pacjentów w podeszłym wieku. Podobnie jak w przypadku innych kropli do oczu, w celu ograniczenia możliwości wchłaniania ogólnego leku zaleca się uciśnięcie woreczka łzowego w kącie przyśrodkowym oka (okluzja punktowa) przez 1 minutę. Czynność tę należy wykonać natychmiast po podaniu każdej kropli. W przypadku stosowania więcej niż jednego rodzaju kropli do oczu działających miejscowo, leki powinny być wkraplane w odstępach 5-15 minutowych.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania brymonidyny u pacjentów ze schorzeniami wątroby lub nerek (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u dzieci

Nie prowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania leku u młodzieży (12 do 17 lat).

Brymonidyna nie jest zalecana do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat i jest przeciwwskazana u noworodków i niemowląt (w wieku poniżej 2 lat) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.9). Wiadomo, że u noworodków mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność brymonidyny u dzieci nie zostały ustalone.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub pozostałe składniki leku
- noworodki i niemowlęta (patrz punkt 4.8).
- pacjenci otrzymujący inhibitory oksydazy monoaminowej (MAO) oraz pacjenci leczeni lekami przeciwdepresyjnymi, które wpływają na przewodnictwo noradrenergiczne (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i mianseryna).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku dzieci w wieku 2 i więcej lat, szczególnie w przedziale wiekowym od 2-7 lat i (lub) ważących < 20 kg, należy zachować ostrożność i zapewnić ścisłą obserwację ze względu na częste występowanie senności (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania leku u pacjentów z ciężką lub niestabilną i niekontrolowaną chorobą układu krążenia.

U niektórych pacjentów (12,7%) poddanych badaniom klinicznym wystąpiła reakcja alergiczna ze strony oczu na brymonidynę (szczegółowe informacje patrz punkt 4.8). W przypadku zaobserwowania reakcji alergicznej, należy zaprzestać stosowania brymonidyny.

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu brymonidyny u pacjentów z depresją, zaburzeniami krążenia mózgowego lub wieńcowego, zespołem Raynauda, hipotonią ortostatyczną lub zapaleniem zakrzepowo-zarostowym naczyń krwionośnych.

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania brymonidyny u pacjentów ze schorzeniami wątroby lub nerek; podczas stosowania leku u tego typu pacjentów należy zachować ostrożność.

Zawarty w preparacie środek konserwujący – chlorek benzalkoniowy, może być przyczyną podrażnienia oczu. Należy unikać kontaktu z miękkimi soczewkami kontaktowymi.

Przed użyciem leku należy zdjąć soczewki kontaktowe i odczekać co najmniej 15 minut przed ich ponownym założeniem. Substancja ta zmienia zabarwienie miękkich soczewek kontaktowych.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Pomimo że nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji brymonidyny z innymi lekami, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia działania addycyjnego lub nasilenia działania leków hamujących czynność ośrodkowego układu nerwowego (alkohol, barbiturany, opiaty, leki uspokajające, leki znieczulające).

Nie badano wpływu preparatu na stężenie amin katecholowych we krwi po podaniu brymonidyny.

Zaleca się zachowanie ostrożności przy stosowaniu preparatu u pacjentów przyjmujących leki wpływające na metabolizm oraz wychwyt amin z krążenia np. chlorpromazyna, metylfenidat, rezerpina.

U niektórych pacjentów po podaniu brymonidyny odnotowano klinicznie nieistotny spadek ciśnienia krwi. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku stosowania leków przeciwnadciśnieniowych i (lub) glikozydów nasercowych równocześnie z brymonidyną.

Zaleca się zachowanie ostrożności na początku leczenia lub przy zmianie dawki leków działających ogólnie (niezależnie od postaci farmaceutycznej), mogących wchodzić w interakcje z agonistami receptorów α -adrenergicznych lub zmieniać ich aktywność, np. agoniści lub antagoniści receptorów adrenergicznych (izoprenalina, prazosyna).

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały teratogenicznego działania brymonidyny. W badaniach na królikach wykazano zwiększone prawdopodobieństwo poronienia przedimplantacyjnego oraz zahamowanie wzrostu po urodzeniu, przy wyższym niż stosowane u ludzi stężeniu leku w osoczu. Brymonidyna może być podawana w ciąży jedynie w przypadku, gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Brak danych na temat przenikania brymonidyny do mleka kobiecego. Substancja przenika do mleka karmiących szczurów. Nie należy stosować brymonidyny u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Brymonidyna ma nieznaczny wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń. Lek może powodować znużenie i (lub) sennność, która może osłabiać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu. Brymonidyna może powodować nieostre i (lub) zaburzone widzenie, co może osłabiać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń, szczególnie w nocy lub przy słabym oświetleniu. Pacjent powinien powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i (lub) obsługi urządzeń do czasu ustąpienia takich objawów.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to suchość w ustach, przekrwienie spojówek oraz uczucie pieczenia i klucia, które obserwowano u 22 do 25% pacjentów. Objawy te są zazwyczaj przemijające, a ich nasilenie nie wymaga zwykle przerwania stosowania leku.

Objawy ocznej reakcji alergicznej wystąpiły u 12,7% pacjentów (co było przyczyną przerwania leczenia u 11,5% pacjentów) biorących udział w badaniach klinicznych. Alergia ta występowała u większości pacjentów pomiędzy 3 a 9 miesiącem leczenia.

Działania niepożądane występujące częściej niż w odosobnionych przypadkach zostały przedstawione w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania definiowana jest w następujących kategoriach: bardzo często (≥ 1 na 10), często (≥ 1 na 100, ale < 1 na 10), niezbyt często (≥ 1 na 1000, ale $< 1/100$), rzadko (≥ 1 na 10 000, ale < 1 na 1000), bardzo rzadko (< 1 na 10 000) oraz częstość nie znana (niemożliwa do ustalenia w oparciu o dostępne dane).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia serca			Kołatanie/arytmie serca (w tym bradykardia i tachykardia)		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, sennność	Zawroty głowy, zaburzenia smaku			Omdlenia
Zaburzenia oczu	Podrażnienie oka, w tym reakcje alergiczne (przekrwienie, pieczenie, klucie, swędzenie, uczucie obecności obcego ciała, grudki spojówkowe); nieostre widzenie.	Podrażnienie miejscowe (obrzęk i przekrwienie powiek, zapalenie powiek, obrzęk spojówek, obecność wydzieliny w worku spojówkowym, ból i łzawienie), światłowstręt, nadżerka i przebarwienie rogówki, suchość oka, zblednięcie spojówek, zaburzenia widzenia, zapalenie spojówek.			Zapalenie tęczówki (zapalenie błony naczyniowej przedniego odcinka oka), zwężenie źrenic
Zaburzenia dróg oddechowych i klatki piersiowej		Objawy ze strony górnych dróg oddechowych	Suchość w nosie	Duszność	
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w ustach	Objawy ze strony układu pokarmowego			
Zaburzenia układu krążenia					Nadciśnienie, niedociśnienie tętnicze krwi
Zaburzenia ogólne i stany w	Znużenie	Astenia			

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbędnie często	Rzadko	Bardzo rzadko
miejsca podania					
Zaburzenia układu odpornościowego			Ogólna reakcja alergiczna		
Zaburzenia psychiczne			Depresja		Bezsenność

W przypadkach stosowania brymonidyny w leczeniu jaskry wrodzonej, zgłaszano objawy przedawkowania brymonidyny takie jak utrata przytomności, niedociśnienie, hipotonia, bradykardia, hipotermia, sinienie skóry oraz bezdech u noworodków i niemowląt otrzymujących brymonidynę (patrz punkt 4.3).

W trwającym trzy miesiące badaniu fazy trzeciej z udziałem dzieci w wieku od 2 do 7 lat z jaskrą nieskutecznie kontrolowaną przy użyciu leków beta-adrenolitycznych, zaobserwowano wysoki wskaźnik występowania senności (55%) w przypadku zastosowania brymonidyny w leczeniu wspomagającym. U 8% dzieci objaw ten miał charakter ciężki, a u 13% konieczne było przerwanie leczenia. Występowanie senności zmniejszało się z rosnącym wiekiem i było najniższe w grupie siedmiolatków (25%), jednakże zaobserwowano również związek z masą ciała. Senność występowała częściej u dzieci ważących < 20 kg (63%) w porównaniu z dziećmi ważącymi powyżej 20 kg (25%) (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie miejscowe:

Brak doświadczeń dotyczących mało prawdopodobnych przypadków przedawkowania leku podawanego do worka spojówkowego u osób dorosłych. Jednakże, objawy przedawkowania brymonidyny (takie jak utrata przytomności, niedociśnienie tętnicze, hipotonia, bradykardia, hipotermia, sinienie skóry i bezdech) zgłaszano w przypadku noworodków i niemowląt otrzymujących brymonidynę w leczeniu jaskry wrodzonej.

Ogólne przedawkowanie leku wskutek przypadkowego spożycia:

Odnotowano dwa przypadki działań niepożądanych wskutek przypadkowego spożycia 9-10 kropli brymonidyny przez osoby dorosłe. U pacjentów wystąpiło obniżenie ciśnienia krwi, po którym, w jednym przypadku, zaobserwowano nadciśnienie z odbicia około 8 godzin po spożyciu leku. W obu przypadkach pacjenci powrócili w pełni do zdrowia w ciągu 24 godzin. U trzeciego pacjenta, który również spożył nieustaloną ilość brymonidyny, nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych. Zgłoszono oraz publikowano opisy ciężkich działań niepożądanych po nieumyślnym spożyciu brymonidyny przez dzieci. U pacjentów wystąpiły objawy depresji ośrodkowego układu nerwowego, czasowej śpiączki lub zaburzeń świadomości, hipotonii, bradykardii, hipotermii i bezdechu. Konieczne było skierowanie dzieci na intensywną terapię, z uwzględnieniem intubacji w przypadkach gdy występowały wskazania. Wszyscy pacjenci powrócili w pełni do zdrowia, zazwyczaj w ciągu 6 do 24 godzin.

Opisywano objawy doustnego przedawkowania innych alfa-2 agonistów, takie jak niedociśnienie tętnicze, osłabienie, wymioty, letarg, senność, bradykardia, arytmie, zwężenie źrenic, bezdech, hipotonia, hipotermia, zahamowanie oddechu i napady drgawkowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Brymonidyna jest agonistą receptora α_2 -adrenergicznego wykazującym 1000-krotnie większą selektywność działania na receptory α_2 -adrenergiczne, niż w stosunku do receptorów α_1 -adrenergicznych.

Dzięki selektywności nie rozszerza źrenicy i nie powoduje skurczu naczyń włosowatych.

Miejscowe podanie brymonidyny obniża ciśnienie śródgałkowe u ludzi, wywierając nieznaczny wpływ na czynność układu krążenia i układu oddechowego.

Istnieje ograniczona liczba danych wykazujących brak działań niepożądanych podczas stosowania leku u pacjentów z astmą oskrzelową.

Brymonidyna charakteryzuje się szybkim początkiem działania, maksymalne działanie hipotensyjne występuje po 2 godzinach od podania. W dwóch jednorocznych badaniach wykazano, że brymonidyna obniża ciśnienie śródgałkowe średnio o około 4-6 mmHg.

Badania fluorofotometryczne prowadzone na zwierzętach i u ludzi wskazują, iż winian brymonidyny wykazuje dwa mechanizmy działania. Uważa się, że brymonidyna obniża ciśnienie śródgałkowe poprzez zmniejszenie wytwarzania cieczy wodnistej oraz zwiększenie jej odpływu drogą naczyniówkowo-twardówkową.

Badania kliniczne wykazują iż brymonidyna jest skuteczna w skojarzeniu z miejscowo stosowanymi beta-adrenolitykami. Krótkoterminowe badania wykazały również klinicznie istotne działanie addycyjne w skojarzeniu z trawoprostem (6 tygodni) i latanoprostem (3 miesiące).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

a) Charakterystyka ogólna

Po podaniu do oka 0,2% roztworu dwa razy dziennie przez 10 dni stężenie leku w osoczu było niskie (średnie C_{max} wynosiło 0,06 ng/ml). Stwierdzono nieznaczłą akumulację leku we krwi po wielokrotnych (2 razy dziennie przez 10 dni) wkropleniach. Pole pod krzywą zależności stężenia osocznego od czasu po 12 godzinach w stanie stacjonarnym (AUC_{0-12h}) wynosiło 0,31 ng·godz/ml w porównaniu do 0,23 ng·godz/ml po podaniu pierwszej dawki. Średni okres półtrwania w krążeniu ogólnym u ludzi wynosił około 3 godziny po podaniu miejscowym.

Stopień wiązania brymonidyny z białkami osocza u ludzi wynosi około 29% po podaniu miejscowym. Brymonidyna wiąże się odwracalnie z melaniną tkanek oka, *in vitro* i *in vivo*. Po dwóch tygodniach podawania leku do oka stężenie brymonidyny w tęczówce, ciałku rzęskowym, naczyniówce i siatkówce było 3-17 razy większe, niż w przypadku podania pojedynczej dawki. Akumulacja leku nie zachodzi bez udziału melaniny.

Znaczenie wiązania melaniny u ludzi jest niewyjaśnione. W badaniach biomikroskopowych oczu pacjentów leczonych brymonidyną przez okres do jednego roku nie stwierdzono jednak istotnych działań niepożądanych ze strony oczu. Nie wykazano także znaczącej toksyczności dla oczu podczas jednorocznego badania oceniającego bezpieczeństwo stosowania, przeprowadzonego u małą otrzymujących czterokrotność zalecanej dawki brymonidyny.

Po podaniu doustnym u ludzi, brymonidyna jest dobrze wchłaniana i szybko eliminowana.

Większa część leku (około 75% dawki) jest wydalana z moczem w postaci metabolitów w ciągu 5 dni, nie stwierdzono obecności w moczu leku w postaci niezmienionej. Badania *in vitro* przeprowadzone na zwierzęcej i ludzkiej wątrobie wykazały, iż lek metabolizowany jest głównie przez oksydazę aldehydową oraz cytochrom P450. Wydaje się, że eliminacja leku z organizmu odbywa się głównie na drodze metabolizmu wątrobowego.

Profil kinetyczny:

Osoczkowe wartości stężenia C_{max} oraz AUC zmieniają się proporcjonalnie do pojedynczej miejscowo zastosowanej dawki 0,08%, 0,2%, 0,5%, nie wykazując istotnego odchylenia.

b) Charakterystyka u pacjentów

Charakterystyka u pacjentów w podeszłym wieku:

Wartości C_{max} , AUC oraz średni okres półtrwania są podobne u osób w podeszłym wieku (dotyczy pacjentów w wieku 65 lat i więcej) po podaniu pojedynczej dawki w porównaniu z młodymi dorosłymi, co wskazuje, iż wiek pacjenta nie wpływa na wchłanianie ogólnoustrojowe oraz wydalanie leku.

W oparciu o wyniki 3-miesięcznych badań klinicznych, obejmujących również pacjentów w podeszłym wieku, stwierdzono bardzo małą ekspozycję na ogólnoustrojowe działanie brymonidyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne na podstawie konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności dawek wielokrotnych, genotoksyczności, działania rakotwórczego oraz potencjalnego działania toksycznego na procesy rozrodcze nie wykazują żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Alkohol poliwinylowy
Sodu cytrynian
Kwas cytrynowy, jednowodny
Sodu chlorek
Benzalkoniowy chlorek, roztwór 50%
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny lub sodu wodorotlenek do uzyskania odpowiedniego pH

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem: 2 lata
Po pierwszym otwarciu: 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki wykonane z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) z kroplomierzami wykonanymi z LDPE, i z zakrętką z HDPE w tekturowym pudełku. Rodzaje opakowań: 1 x 5 ml, 3 x 5 ml i 6 x 5 ml.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne 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**