

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprawdzono
pod względem
merytorycznym
2017-02-20

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 2 mg brymonidyny winianu, co odpowiada 1,3 mg brymonidyny.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór

Przejrzysty, lekko żółtawy roztwór

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 tych leków jest niewystarczające (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Zaleca się stosować jedną kroplę produktu leczniczego Briglau PPH 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 zakropleniu leku zaleca się uciśnięcie przez jedną minutę woreczka łzowego w okolicy kąta przysrodkowego 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 młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat).

Nie zaleca się stosowania brymonidyny u dzieci poniżej 12 lat oraz przeciwwskazane jest stosowanie u noworodków i niemowląt (poniżej 2 lat) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.9). Odnotowano występowanie ciężkich działań niepożądanych u noworodków.

Nie ustalano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania brymonidyny u dzieci.

Sposób podawania

Podanie do oka.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Noworodki i niemowlęta (poniżej 2 lat) (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 (lub) z masą ciała mniejszą niż 20 kg, produkt należy stosować ostrożnie i ściśle monitorować stan pacjenta z uwagi na wysoką częstość i duże nasilenie występującej senności (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność stosując produkt u chorych z nasiloną, 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 PPH.

Zgłaszano opóźnione reakcje nadwrażliwości dotyczące oczu po zastosowaniu brymonidyny w postaci kropli do 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 PPH, 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 zmienia zabarwienie soczewek kontaktowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Briglau PPH jest przeciwwskazany u pacjentów poddanych terapii z zastosowaniem inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) i pacjentów stosujących leki przeciwdepresyjne wpływające na przekąźnictwo noradrenergiczne (tj. trójkycliczne leki przeciwdepresyjne i mianseryna), (patrz punkt 4.3).

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji brymonidyny z innymi lekami. Należy jednak mieć na uwadze możliwość nasilania przez brymonidynę działania substancji hamujących czynność OUN (alkohol, barbiturany, opioidy, leki uspokajające, anestetyki).

Brak danych dotyczących wpływu brymonidyny na poziom amin katecholowych we krwi. Niemniej jednak należy zachować ostrożność u chorych przyjmujących produkty mogące wpływać na metabolizm lub wychwyt amin np. chlorpromazyna, metylofenidat, rezerpina.

Po podaniu kropli do oczu zawierających brymonidynę u niektórych chorych obserwowano obniżenie ciśnienia tętniczego, które jednak nie miało znaczenia klinicznego. Należy zachować ostrożność, stosując brymonidynę równolegle z lekami przeciwnadciśnieniowymi i (lub) glikozydami naparstnicy.

Należy zachować ostrożność rozpoczynając jednoczesne podawanie (lub zmieniając dawkę) produktu działającego ogólnie (niezależnie od postaci farmaceutycznej), który może wchodzić w interakcje z agonistami receptorów α -adrenergicznych lub wpływać na ich aktywność, tj. produktu będącego agonistą lub antagonistą dla receptorów adrenergicznych np. (izoprenalina, prazosyna).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu u kobiet w okresie ciąży. W badaniach na zwierzętach brymonidyna nie wykazywała działania teratogennego. W stężeniach w osoczu większych niż obserwowane 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.

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane, występujące u 22 do 25% chorych, obejmują suchotę jamy ustnej, przekrwienie gałki ocznej, oraz uczucie pieczenia lub klucia 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.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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 ($< 1 / 10\ 000$)	($< 1 / 10\ 000$)
Nieznana	(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Uogólnione odczyny alergiczne
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Depresja
	Bardzo rzadko	Bezsenna
	Bardzo często	Ból głowy, senność
	Często	Zawroty głowy, zaburzenia smaku
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo rzadko	Omdlenia
	Bardzo często	Podrażnienie gałek ocznych (przekrwienie, pieczenie i kłucie, świąd, uczucie ciała obcego, pęcherzyki spojówkowe), zamglone 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 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 serca	Niezbyt często	Zaburzenia rytmu serca i arytmie (w tym bradykardia i tachykardia)
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Objawy z 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 ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie
	Często	Oslabienie (astenia)

Poniżej wymienione działania niepożądane zaobserwowano w praktyce klinicznej po wprowadzeniu do obrotu brymonidyny w postaci kropli do oczu. Raporty pochodzą ze spontanicznych zgłoszeń populacji o nieznanej wielkości, dlatego też nie jest możliwe określenie częstości.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia oka	Nieznana	Zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego (zapalenie błony naczyniowej przedniego odcinka oka), świąd powiek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Reakcja skórna z rumieniem, obrzękiem twarzy, świądem, wysypką i rozszerzeniem naczyń krwionośnych

U noworodków i niemowląt, u których elementem terapii wrodzonej jaskry było stosowanie brymonidyny, obserwowano objawy jej przedawkowania, takie jak: utrata przytomności, letarg, senność, zmniejszenie 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 2-7 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 leczenie przerwano. 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).

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 49 21 301

Faks: + 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 takie same jak 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.

Dzieci i młodzież

Opublikowano lub zgłaszano przypadki ciężkich działań niepożądanych po niezamierzonym spożyciu brymonidyny przez dzieci. Występowały u nich objawy zahamowania ośrodkowego układu nerwowego, chwilowa śpiączka lub ograniczenie świadomości, letarg, senność, hipotonia, bradykardia, hipotermia, bladość, depresja oddechowa i bezdech. Konieczne było przyjęcie tych dzieci na oddział intensywnej opieki medycznej i, gdy istniały wskazania, zastosowanie intubacji. Według doniesień wszyscy pacjenci w pełni powrócili do zdrowia, zwykle w ciągu 6 do 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 (CŚG), w minimalnym stopniu wpływając 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 CŚG o około 4-6 mmHg.

W badaniach fluorofotometrycznych u zwierząt i ludzi stwierdzono, że brymonidyny winian wykazuje podwójny mechanizm działania. Przypuszczalnie brymonidyna obniża CŚG 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 we 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, ciałku rzęskowym i naczyniówce-siatkówce 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 brymonidyny winianu 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 niezmienionego 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 penetracją 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 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

Benzalkoniowy chlorek

Alkohol poliwinylowy

Sodu chlorek

Sodu cytrynian

Kwas cytrynowy jednowodny

Kwas solny (do ustalenia pH) lub

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki barwy białej z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) z kroplomierzem z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) i białą zakrętką z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) w tekturowym pudełku.

Butelka zawiera 5 ml roztworu.

Wielkości opakowań: 1 x 5 ml, 3 x 5 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 20094

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.05.2012 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2017 -03- 0 6

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2017 -03- 0 6