

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BREMON %0.2 göz damlası

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her 1 ml’de 1.3 mg brimodine eşdeğer 2 mg brimonidin tartarat içerir.

Yardımcı maddeler:

Benzalkonyum klorür0.05 mg/ml

Sodyum klorür7.00 mg/ml

Sodyum sitrat dihidrat4.50 mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası

Partikül içermeyen, berrak, yeşilimsi sarı - açık yeşilimsi sarı renkli çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BREMON, primer açık açılı glokomda veya oküler hipertansiyonda yükselmiş göziçi basıncını düşürmek için;

Topikal beta- blokör tedavisi kontrendike olan hastalarda monoterapi olarak;

Hedef göziçi basıncına tek bir ajanla ulaşılamadığında göz içi basıncını düşüren diğer ilaçlara ek tedavi olarak kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi

Önerilen doz etkilenmiş olan göze (gözlere) günde iki kere (yaklaşık olarak 12 saat ara ile) bir damladır. Yaşlı hastalarda kullanım için doz ayarlaması gerekli değildir.

Her göz damlasında olduğu gibi olası sistemik Emilimi azaltmak için gözyaşı kesesinin medial kantusda bir dakika süre ile bastırılması önerilir (punktal oklüzyon). Punktal oklüzyon her damla damlatıldıktan hemen sonra uygulanmalıdır.

Birden fazla topikal oftalmik ilaç kullanılacaksa, bu ilaçlar 5-15 dakika aralıkla uygulanmalıdır.

Uygulama şekli

Hastalara ilacı kullanmadan önce ellerini yıkamaları ve damlalığın ucunun göz veya gözün etrafına temas etmesinden kaçınmaları gerektiği hakkında bilgi verilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer yetmezliği

BREMON, karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Adolesanlarda klinik çalışma yapılmamıştır (12-17 yaş).

BREMON'un, 12 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmez ve bu ilaç yenidoğanlarda ve bebeklerde (2 yaşından küçük çocuklar) kontrendikedir.

Yenidoğanlarda ciddi advers reaksiyonların ortaya çıkabileceği bilinmektedir. BREMON'un çocuklardaki etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon

Geriatrik popülasyon için veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Aktif madde veya yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılık
- Bebekler ve yenidoğanlar
- Mono aminoksidaz (MAO) inhibitör tedavisi alan hastalar ve noradrenerjik iletimi etkileyen antidepresanları (trisiklik antidepresanlar ve mianserin) kullanan hastalar.
- 2 yaş altındaki çocuklarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

2 yaş ve üzerindeki çocuklar (özellikle 2-7 yaş grubu) ve/veya 20 kg veya altında olan çocuklar dikkatli bir şekilde tedavi edilmelidir ve yüksek somnolans insidansı ve ciddi somnolans nedeni ile yakından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Ciddi veya stabil olmayan ve kontrolsüz kardiyovasküler hastalığı olan hastaların tedavisinde dikkatli olunması gerekmektedir.

Klinik çalışmalarda, bazı hastalar (%12.7) brimonidin tartarat ile oküler alerjik bir reaksiyon yaşamışlardır (ayrıntılar için bkz. Bölüm 4.8). Alerjik reaksiyonlar gözlenirse, BREMON ile tedavi kesilmelidir.

%0.2'lik BREMON ile gecikmiş oküler aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir

(bazılarının GİB’de artışla birlikte olduğu bildirilmiştir).

BREMON, depresyon, serebral veya koroner yetmezlik, Raynaud fenomeni, ortostatik hipotansiyon veya tromboanjitis obliterans olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

BREMON, karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir; bu hastalar tedavi edilirken dikkatli olunması gerekmektedir.

Bu ürün koruyucu olarak 0.05 mg benzalkonyum klorür içerir. Gözde iritasyona sebebiyet verebilir. Yumuşak kontakt lenslerle temasından kaçınınız. Uygulamadan önce kontakt lensi çıkartınız ve lensi takmak için en azından 15 dakika bekleyiniz. Yumuşak kontakt lenslerin renklerinin bozulmasına neden olduğu bilinmektedir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

BREMON, monoamin oksidaz (MAO) inhibitör tedavisi alan hastalar ve noradrenerjik iletimi etkileyen antidepresanları (trisiklik antidepresanlar ve mianserin) kullanan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Brimonidin tartaratla ilgili spesifik ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamış olmasına rağmen, MSS depresanları (alkol, barbitüratlar, opiatlar, sedatifler veya anestezikler) ile birlikte kullanıldığında aditif veya güçlendirici etki olasılığı göz önüne alınmalıdır.

BREMON uygulamasından sonra dolaşımdaki katekolaminlerin düzeyi ile ilgili veri yoktur. Ancak, dolaşımdaki aminlerin metabolizması ve alımını etkileyebilecek ilaçları (klorpromazin, metilfenidat, rezerpin) kullanan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilir.

BREMON uygulandıktan sonra bazı hastalarda kan basıncında klinik olarak önemli olmayan düşüşler gözlenmiştir. BREMON ile birlikte antihipertansifler ve/veya kardiyak glikozidler gibi ilaçlar kullanılırken dikkatli olunması tavsiye edilir.

Alfa-adrenerjik agonistlerle etkileşebilecek veya bunların aktivitelerine engel olabilecek (izoprenalin ve prazosin gibi adrenerjik reseptör agonist veya antagonistleri) sistemik bir ajanı (farmasötik formdan bağımsız olarak) birlikte kullanmaya başlarken dikkatli olunması tavsiye edilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

İnsanlarda gebelik sırasında kullanımın güvenliliği belirlenmemiştir. Hayvan çalışmalarında, brimonidin tartarat herhangi bir teratojenik etkiye neden olmamıştır. Tavşanlarda, insanlarda uygulanan tedavi sırasında elde edilenden daha yüksek plazma düzeylerinde brimonidin tartaratın preimplantasyon kaybında artışa ve postnatal büyüme azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. BREMON, hamilelerde, sadece anne için potansiyel yarar fetüs için söz konusu olan riskten daha ağır basıyorsa kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Brimonidinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemekle birlikte, emziren sıçanların sütüne geçmektedir. BREMON emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsanlarda üreme yeteneği ve fertiliteye etkisi ile ilgili veri yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BREMON, araç ve makine kullanma becerisini bozabilecek yorgunluk ve/veya uykuya eğilime neden olabilir. BREMON, özellikle gece veya loş ışıktaki araç veya makine kullanma becerisini bozabilecek bulanık görme ve/veya anormal görmeye neden olabilir. Hasta, araç veya makine kullanmadan önce bu semptomların düzelmesini beklemelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

En sık bildirilen advers reaksiyonlar ağız kurluğu, gözde hiperemi ve yanma/batmadır (hastaların %22-25'inde ortaya çıkar). Bu reaksiyonlar, genellikle geçicidir ve tedavinin kesilmesini gerektirecek kadar şiddetli değildir.

Klinik çalışmalarda, oküler alerjik reaksiyon semptomları olguların %12.7'sinde ortaya çıkmıştır (bu semptomlar olguların %11.5'unun çalışmadan çekilmesine neden olmuştur) ve hastaların çoğunda 3- 9 ay içinde başlamıştır.

Aşağıdaki advers reaksiyonlar klinik denemeler sırasında veya pazarlama deneyimi sonrasında rapor edilmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Sistemik alerjik reaksiyonlar

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Depresyon

Çok seyrek: İnsomnia

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı, uykuya eğilim

Yaygın: Baş dönmesi, anormal tat

Çok seyrek: Senkop

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Çarpıntılar/aritmiler (bradikardi ve taşikardi gibi)

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek: Hipertansiyon, hipotansiyon

Göz hastalıkları

Çok yaygın:

- Gözde iritasyon (hiperemi, yanma ve batma, kaşıntı, yabancı cisim hissi, konjunktival foliküller)
- Bulanık görme
- Alerjik blefarit, alerjik blefarakonjunktivit, alerjik konjunktivit, oküler alerjik reaksiyon ve foliküler konjunktivit

Yaygın:

- Lokal iritasyon (göz kapağı hiperemisi ve ödemi, blefarit, konjunktival ödem ve akıntı, göz ağrısı ve göz yaşarması)
- Fotofobi
- Korneada erozyon ve boyanma
- Göz kuruluğu
- Konjunktivada solukluk
- Anormal görme
- Konjunktivit

Çok seyrek:

- İritis
- Myozis

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Üst solunum yolları semptomları

Yaygın olmayan: Burunda kuruluk

Seyrek: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın: Gastrointestinal semptomlar

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın: Yorgunluk

Yaygın: Asteni

Klinik uygulamada brimonidinin pazarlama sonrası kullanımı esnasında aşağıdaki advers reaksiyonlar tanımlanmıştır. Bilinmeyen büyüklükte bir popülasyon tarafından gönüllü olarak bildirildikleri için sıklıkları ile ilgili hesaplama yapılamamıştır:

Bilinmiyor:

Göz hastalıkları

- İridosiklitis (anterior üveit)
- Göz kapağında kaşıntı

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

- Eritem, yüz ödemi, kaşıntı, döküntü ve vazodilatasyon gibi deri reaksiyonları

Brimonidinin konjenital glokomun tıbbi tedavisinin bir parçası olarak kullanıldığı durumlarda, brimonidin alan yenidoğanlar ve bebeklerde bilinç kaybı, letarji, somnolans, hipotansiyon, hipotoni, bradikardi, hipotermi, siyanoz, solukluk, solunum depresyonu ve apne gibi doz aşımı semptomları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.3).

Beta-blokerlerle yeterli derecede kontrol edilemeyen glokomu olan 2 ile 7 yaş arasındaki çocuklarda yapılan 3 aylık Faz III çalışmasında, yardımcı tedavi olarak kullanılan Brimonidin ile yüksek bir somnolans prevalansı (%55) bildirilmiştir. Çocukların %8'inde, somnolans ciddi düzeyde olmuştur ve %13'ünde tedavinin kesilmesine yol açmıştır.

Somnolans insidansı artan yaşla birlikte azalmıştır (en düşük insidans 7 yaş grubunda (%25) saptanmıştır), ama insidans vücut ağırlığından daha fazla etkilenmektedir. 20 kg ve altında olan çocuklarda (%63) 20 kg'ın üzerinde olanlara (%25) göre daha sık görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Oftalmik doz aşımı (Erişkinler):

Bildirilen vakalarda raporlanan olaylar, genelde istenmeyen etkilerde listelenen advers reaksiyonlardır.

Kazara alım sonucunda sistemik doz aşımı (Erişkinler):

Erişkinlerde brimonidinin kazara alınması konusunda çok sınırlı bilgi vardır. Bugüne kadar bildirilen tek advers olay hipotansiyondur. Hipotansif atağı rebound hipertansiyonun izlediği bildirilmiştir.

Oral doz aşımının tedavisi destekleyici ve semptomatik tedaviyi içerir; hastanın hava yolu açık tutulmalıdır.

Diğer alfa-2-agonistlerin oral doz aşımının hipotansiyon, asteni, kusma, letarji, sedasyon, bradikardi, aritmiler, myozis, apne, hipotoni, hipotermi, solunum depresyonu ve nöbet gibi semptomlara neden olduğu bildirilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Brimonidinin çocuklar tarafından kazara alınmasını takiben ortaya çıkan ciddi advers etkilerle ilgili bildirimler yayınlanmış veya bildirilmiştir.

Bu olgularda, MSS depresyonu semptomları, tipik geçici koma veya düşük bilinç düzeyi, letarji, somnolans, hipotoni, bradikardi, hipotermi, solukluk, solunum depresyonu ve apne ortaya çıkmıştır ve yoğun bakım ünitesine yatış gerekli olmuştur (endike olduğunda entübasyonla birlikte). Bütün olguların genellikle 6-24 saat içinde tam olarak iyileştiği

bildirilmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grup: Glokom tedavisinde kullanılan sempatomimetikler

ATC Kodu: S01EA05

Brimonidin, alfa-1 adrenoseptörle karşılaştırıldığında alfa-2-adrenoseptör için 1000 kat daha selektif olan bir alfa-2 adrenerjik reseptör agonistidir.

Bu selektivite, midriazis olmamasına ve insan retinal ksenogreftler ile ilişkili olarak mikrodamarlarda vazokonstriksiyon yokluğuna neden olur.

Brimonidin tartaratın topikal olarak uygulanması, insanda göz içi basıncını (GİB) düşürür ve kardiyovasküler veya pulmoner parametreler üzerinde etkisi minimal düzeydedir.

Advers etki göstermeyen bronşiyal astımlı hastalar için sınırlı sayıda veri vardır.

Brimonidin'in etkisi hızlı başlar ve pik oküler hipotansif etki doz uygulamasından 2 saat sonra görülür. Bir yıl süreli iki çalışmada, Brimonidin göz içi basıncını yaklaşık olarak ortalama 4-6 mmHg düşürmüştür.

İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan florofotometrik çalışmalar, brimonidin tartaratın ikili bir etki mekanizması olduğunu düşündürmektedir. BREMON'un GİB'ını aköz humor oluşumunu azaltarak ve uveoskleral akışı kolaylaştırarak düşürebileceği düşünülmektedir.

Klinik çalışmalar, Brimonidin'in topikal beta-blokerlerle birlikte etkili olduğunu göstermektedir. Daha kısa süreli çalışmalar da Brimonidin'in travoprost (6 hafta) ve latanoprost (3 ay) ile kombine edildiğinde klinik olarak önemli bir aditif etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

%0.2'lik solüsyonun günde iki kere 10 gün süre ile göze uygulanmasından sonra plazma konsantrasyonları düşük saptanmıştır (ortalama C_{max} 0.06 ng/ml). Çoklu uygulama (günde 2 kere 10 gün süre ile) sonrasında kanda hafif bir birikme olmuştur. Kararlı hal plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin altında kalan alan 12 saat sonra (EAA_{0-12 saat}) 0.31 ng.saat/ml olarak saptanmıştır (ilk dozdan sonra 0.23 ng.saat /ml). İnsanda topikal doz

uygulamasından sonra sistemik dolaşımında ortalama yarı ömür yaklaşık 3 saat olarak saptanmıştır.

Dağılım:

İnsanda topikal doz uygulamasından sonra brimonidin plazma proteinlerine yaklaşık olarak %29 oranında bağlanır.

Brimonidin göz dokularında melanine reversibl olarak bağlanır (in vitro ve in vivo olarak). Göze uygulanmasından 2 hafta sonra brimonidinin iris, silier cisim ve koroid-retinadaki konsantrasyonları, tek doz sonrası ile karşılaştırıldığında 3-17 kat daha yüksek olarak bulunmuştur. Melanin yokluğunda birikme oluşmaz.

İnsanda melanine bağlanmanın önemi belirsizdir. Ancak, 1 yıla kadar BREMON'la tedavi edilen hastalarda, gözlerin biyomikroskopik muayenesinde anlamlı oküler advers reaksiyon saptanmamıştır. Ayrıca, önerilen brimonidin tartarat dozunun yaklaşık olarak 4 katının verildiği maymunlarda yapılan 1 yıllık bir oküler güvenlik çalışmasında, anlamlı oküler toksisite saptanmamıştır.

Biyotransformasyon:

Brimonidinin insanda metabolizasyonu başlıca karaciğerde gerçekleşir.

Eliminasyon:

İnsanda oral uygulamayı takiben brimonidin iyi emilir ve hızla elimine edilir. Dozun büyük bölümü (yaklaşık olarak %75'i) 5 gün içinde idrarla metabolit olarak atılmıştır. İdrarda değişmemiş ilaç saptanmamıştır. Hayvan ve insan karaciğeri kullanan in vitro çalışmalar, metabolizmanın büyük ölçüde aldehid oksidaz ve sitokrom P450'e bağlı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, sistemik eliminasyon primer olarak karaciğer metabolizmasıdır.

Kinetik profili:

%0.08, %0.2 ve %0.5'lik tek bir topikal dozdan sonra plazma C_{max} ve EAA için doz orantılılığından büyük ölçüde sapma gözlenmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalarda saptanan özellikler:

Yaşlılarda (65 yaş ve üzeri) tek bir doz sonrasında brimonidinin C_{max}, EAA ve görünen yarı ömür değerleri genç erişkinlerde gözlenene benzerdir. Bu durum, ilacın sistemik emiliminin ve eliminasyonunun yaştan etkilenmediğini göstermektedir.

Yaşlı hastaları dahil eden 3 aylık bir klinik çalışmanın verilerine göre brimonidine sistemik maruziyet çok düşük bulunmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik olmayan veriler, güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksitesite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi ile ilgili konvansiyonel çalışmalara dayalı olarak insanlar için özel risk ortaya koymamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Benzalkonyum klorür

Sodyum klorür

Sodyum sitrat dihidrat

Polivinil alkol

Sitrik asit monohidrat

Sodyum hidroksit

Hidroklorik asit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanabilir değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Şişe açıldıktan sonra raf ömrü 28 gündür. Bu süre içerisinde şişe 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Primer ambalaj malzemesi olarak kapaklı, 5 mL'lik opak, beyaz renkli, damlalıklı, düşük yoğunluklu polietilen şişe (LDPE) ve çevirmeli beyaz kapak kullanılmaktadır. Karton kutu içerisinde 1 adet şişe ve kullanma talimatı ile birlikte sunulur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıkların Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1 34303

Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

2015/115

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.02.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ