

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
PHARMEXIN, 0,2% (2mg/ml) οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

[(R,R)- Τρυγική βριμονιδίνη 0,2% (2,0mg/ml) ισοδύναμη με βάση βριμονιδίνης 0,13%, (1,3mg/ml).

1 σταγόνα **PHARMEXIN** = περίπου 35μl = 70μg τρυγικής βριμονιδίνης.

Για τα έκδοχα, βλέπε 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα.

Διαυγές, υποπράσινο προς κίτρινο, έως ελαφρώς υποπράσινο προς κίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Μείωση της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ) σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας ή οφθαλμική υπερτονία.

- Ως μονοθεραπεία σε ασθενείς στους οποίους η τοπική αγωγή με βήτα-αναστολείς αντενδείκνυται.

- Ως συμπληρωματική αγωγή με άλλα φάρμακα τα οποία μειώνουν την αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, όταν η επιδιωκόμενη ΕΟΠ δεν επιτυγχάνεται με ένα μόνο φάρμακο (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι μία σταγόνα PHARMEXIN στον πάσχοντα οφθαλμό ή οφθαλμούς δύο φορές την ημέρα, με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τη χορήγηση σε ηλικιωμένους ασθενείς. Όπως με κάθε κολλύριο διάλυμα, για να μειωθεί η συστηματική απορρόφηση, συνιστάται να πιέζεται ο δακρυϊκός σάκος στο μέσο κανθό (πλήρης απόφραξη) για ένα λεπτό. Αυτό πρέπει να γίνεται αμέσως μετά από κάθε ενστάλαξη.

Αν πρόκειται να χορηγηθούν περισσότερα από ένα τοπικά οφθαλμικά σκευάσματα, τα διαφορετικά αυτά σκευάσματα πρέπει να ενσταλάσσονται με μεσοδιάστημα 5-15 λεπτών.

Το PHARMEXIN δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια – βλέπε παράγραφο 4.4.

Το PHARMEXIN δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε νεογνά και δε συνιστάται η χρήση του σε παιδιά (βλέπε παρ. 4.3 «Αντενδείξεις», 4.4 «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση» και 4.9 «Υπερδοσολογία»). Είναι γνωστό ότι στα νεογνά μπορεί να συμβούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του PHARMEXIN σε παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί.

4.3 Αντενδείξεις

Το PHARMEXIN αντενδείκνυται σε νεογνά και σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην τρυγική βριμονιδίνη ή σε οποιοδήποτε συστατικό του σκευάσματος. Το PHARMEXIN αντενδείκνυται επίσης, σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ) και σε ασθενείς υπό αγωγή με αντικαταθλιπτικά, τα οποία επηρεάζουν τη νοραδρενεργική διαβίβαση (π.χ. τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και μιανσερίνη).

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συμπτώματα υπερδοσολογίας βριμονιδίνης αναφέρθηκαν σε λίγες περιπτώσεις νεογνών που τους χορηγήθηκε PHARMEXIN σαν μέρος της θεραπείας συγγενούς γλαυκώματος.

Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση σε ασθενείς με βαριά ή μη σταθεροποιημένη και μη ελεγχόμενη καρδιαγγειακή νόσο.

Σε κλινικές μελέτες μερικοί ασθενείς (12,7%) παρουσίασαν ένα τύπο οφθαλμικής αλλεργικής αντίδρασης με το PHARMEXIN (βλέπε παράγραφο 4.8 για λεπτομέρειες). Εάν παρατηρηθούν αλλεργικές αντιδράσεις η θεραπεία με το PHARMEXIN θα πρέπει να διακοπεί.

Το PHARMEXIN πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κατάθλιψη, εγκεφαλική ή στεφανιαία ανεπάρκεια, φαινόμενο Raynaud, ορθοστατική υπόταση ή αποφρακτική θρομβοαγγειίτιδα.

Το PHARMEXIN δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια και απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών.

Το συντηρητικό του PHARMEXIN, βενζαλκόνιο χλωριούχο, μπορεί να προκαλέσει οφθαλμικό ερεθισμό. αφαιρέστε τους φακούς επαφής πριν την ενστάλαξη και περιμένετε τουλάχιστον 15 λεπτά πριν την επανατοποθέτηση. Το βενζαλκόνιο χλωριούχο είναι γνωστό ότι αποχρωματίζει του μαλακούς φακούς επαφής.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων

Παρότι δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης του PHARMEXIN με άλλα φάρμακα, η πιθανότητα μιας προσθετικής ή αυξητικής επίδρασης με τα κατασταλτικά του ΚΝΣ (αλκοόλ, βαρβιτουρικά, οπιούχα, ηρεμιστικά ή αναισθητικά) πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τα επίπεδα των κυκλοφορούντων κατεχολαμινών μετά από χορήγηση του PHARMEXIN. Πάντως συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που επηρεάζουν το μεταβολισμό και την πρόσληψη των κυκλοφορούντων αμινών π.χ. chlorpromazine, methylphenidate, reserpine.

Μετά τη χορήγηση του PHARMEXIN, παρατηρήθηκε σε μερικούς ασθενείς κλινικά μη σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης. Συνιστάται προσοχή όταν χρησιμοποιούνται φάρμακα όπως τα αντιυπερτασικά και/ή οι καρδιακές γλυκοσίδες ταυτόχρονα με το PHARMEXIN.

Συνιστάται προσοχή κατά την έναρξη της ταυτόχρονης συστηματικής χορήγησης (ή την αλλαγή της δόσης) ενός φαρμάκου που μπορεί να αλληλεπιδράσει με α-αδρενεργικούς ανταγωνιστές ή να παρεμβληθεί στη δραστηριότητά τους, π.χ. αγωνιστές ή ανταγωνιστές των αδρενεργικών υποδοχέων (π.χ. isoprenaline, prazosin).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση

Η ασφάλεια της χρήσης κατά τη διάρκεια της κύησης δεν έχει τεκμηριωθεί. Σε μελέτες σε ζώα η τρυγική βριμονιδίνη δεν προκάλεσε τερατογένεση. Σε κουνέλια, η τρυγική βριμονιδίνη, σε επίπεδα πλάσματος υψηλότερα από αυτά που επιτεύχθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε ανθρώπους, έδειξε ότι προκαλεί αυξημένες αποβολές των προεμφυτευμάτων και μείωση της μετεμβρυϊκής ανάπτυξης. Το PHARMEXIN πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, μόνο αν η πιθανότητα οφέλους για τη μητέρα υπερβαίνει την πιθανότητα κινδύνου για το έμβryo.

Δεν είναι γνωστό αν η βριμονιδίνη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το συστατικό

αυτό εκκρίνεται στο γάλα του αρουραίου. Το PHARMEXIN δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από τις γυναίκες κατά την περίοδο της γαλουχίας.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το PHARMEXIN μπορεί να προκαλέσει καταβολή και /ή υπνηλία που μπορεί να ελαττώσουν την ικανότητα για οδήγηση ή χρήση μηχανημάτων. Το PHARMEXIN μπορεί να προκαλέσει θάμβος όρασης και /ή ανωμαλίες όρασης, που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα για οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων, ειδικά τη νύχτα ή με μειωμένο φωτισμό.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

γ) α) Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ξηροστομία, Συμπτωματική υπεραιμία και αίσθημα καύσου /νυγμού, σε ποσοστό 22 έως 25% των ασθενών. Αυτές είναι συνήθως παροδικές και όχι συχνά τέτοιας σοβαρότητας που να απαιτείται διακοπή της θεραπείας.

τα Συμπτώματα οφθαλμικών αλλεργικών αντιδράσεων παρατηρήθηκαν στο 12,7% των ασθενών (προκαλώντας διακοπή στο 11,5% αυτών των ασθενών) σε κλινικές δοκιμασίες, μεταξύ 3 και 9 μηνών από την έναρξη στην πλειοψηφία αυτών των ασθενών.

από β) Οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες

βριμο Πολύ Συχνά:

νιδίν (>1 έως 10)

η Οφθαλμικό ερεθισμό που περιλαμβάνει αλλεργικές αντιδράσεις (υπεραιμία, όπω αίσθημα καύσου και νυγμού, κνησμό, αίσθημα ξένου σώματος, θυλάκια σ υπότ επιπεφυκότος).

αση, Θάμβος όρασης.

βραδ

υκαρ Συχνά:

δία, (>1 έως 100 και <1 έως 10)

υποθ Τοπικό ερεθισμό (υπεραιμία και οίδημα βλεφάρων, βλεφαρίτις, οίδημα και έκκριμα ερμία επιπεφυκότος, οφθαλμικός πόνος και δακρύρροια).

και Φωτοφοβία.

άπνο Διάβρωση και χρώση κερατοειδούς.

ια Ξηροφθαλμία.

αναφ Λεύκανση επιπεφυκότος.

έρθη Διαταραχές οράσεως.

καν Επιπεφυκίτις.

σε

λίγες Πολύ Σπάνια:

περι (<1 έως 10.000)

πτώσ Ιρίτις (ραγοειδίτις προσθίου θαλάμου).

εις Μύση.

νεογν

ών Συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

που

τους

χορη

γήθη

κε

PHA

RME

ΧΙΝ Πολύ Συχνά:
σαν (>1 έως 10)
μέρο Κεφαλαλγία.
ς της Ξηροστομία.
θερα Καταβολή / υπνηλία.
πείας
συγγ
ενού
ς Συχνά:
γλαυ (>1 έως 100 και
κώμα <1 έως 10)
τος. Συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό.
Ζάλη.
Γαστρεντερικά ενοχλήματα.
Αδυναμία.
Διαταραχή της γεύσης.

Περιστασιακά:
(>1 έως 1.000 και
<1 έως 100)
Αίσθημα παλμών/ αρρυθμίες (συμπεριλαμβανομένων βραδυκαρδίας και
ταχυκαρδίας).
Συστηματική αλλεργική αντίδραση.
Κατάθλιψη.
Ρινική ξηρότητα.

Σπάνια:
(>1 έως 10.000 και
<1 έως 1.000)
Δύσπνοια.

Πολύ σπάνια:
(<1 έως 10.000)
Λιποθυμία.
Υπέρταση.
Υπόταση.
Αϋπνία.

4.9 Υπερδοσολογία

Οφθαλμική υπερδοσολογία:

Δεν υπάρχει εμπειρία σε ενήλικες για την πιθανή περίπτωση της υπερδοσολογίας μέσω της οφθαλμικής οδού. Ωστόσο, συμπτώματα υπερδοσολογίας από βριμονιδίνη όπως υπόταση, βραδυκαρδία, υποθερμία και άπνοια αναφέρθηκαν σε

λίγες περιπτώσεις νεογνών που τους χορηγήθηκε PHARMEXIN σαν μέρος της θεραπείας συγγενούς γλαυκώματος.

Συμπτωματική υπερδοσολογία μετά από τυχαία κατάποση:

Αναφέρθηκε μια περίπτωση τυχαίας κατάποσης PHARMEXIN από ενήλικα. Ο ασθενής κατάπινε περίπου 10 σταγόνες PHARMEXIN. Λίγες ώρες μετά την κατάποση παρουσίασε ένα υποτασικό επεισόδιο και στη συνέχεια οξεία υπέρταση 8 ώρες περίπου μετά την κατάποση.

Έχουν αναφερθεί ότι υπερδοσολογία μετά από κατάποση άλλων α -2-αγωνιστών προκαλεί συμπτώματα όπως υπόταση, αδυναμία, έμετο, λήθαργο, καταστολή, βραδυκαρδία, αρρυθμίες, μύση, άπνοια, υποτονία, υποθερμία, αναπνευστική καταστολή και επιληπτική κρίση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

ATC Code = S01EA05

Η βριμονιδίνη είναι ένας αγωνιστής των α -2-αδρενεργικών υποδοχέων ο οποίος είναι 1000 φορές πιο εκλεκτικός για τους α -2 από ότι για τους α -1-αδρενεργικούς υποδοχείς.

Αυτή η εκλεκτικότητα έχει σαν αποτέλεσμα τη μη πρόκληση μυδρίασης και αγγειοσύσπασης των μικρών αγγείων που σχετίζεται με τα ανθρώπινα αμφιβληστροειδικά ξενομοσχέματα.

Τοπική χορήγηση βριμονιδίνης ελαττώνει την ενδοφθάλμια πίεση (ΕΟΠ) στον άνθρωπο με ελάχιστη επίδραση στις καρδιαγγειακές ή στις πνευμονικές παραμέτρους.

Περιορισμένα στοιχεία υπάρχουν για ασθενείς με βρογχικό άσθμα τα οποία δεν παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το PHARMEXIN έχει ταχεία έναρξη δράσης, με μέγιστο αποτέλεσμα στην πτώση της οφθαλμικής υπερτονίας, δύο ώρες μετά τη χορήγηση. Σε δύο μελέτες διάρκειας ενός έτους, το PHARMEXIN μείωσε την ΕΟΠ για περίπου 4-6 mg Hg.

Φθοριοφωτομετρικές μελέτες σε ζώα και ανθρώπους υποδεικνύουν ότι η τρυγική βριμονιδίνη έχει διπλό μηχανισμό δράσης. Πιστεύεται ότι το PHARMEXIN μπορεί να ελαττώνει την ΕΟΠ μειώνοντας την παραγωγή του υδατοειδούς υγρού και επιτείνοντας τη ραγοειδοσκληρική εκροή.

Κλινικές μελέτες αποδεικνύουν ότι το PHARMEXIN είναι αποτελεσματικό σε συνδυασμό με βήτα-αναστολείς. Μικρότερης διάρκειας μελέτες υποδηλώνουν επίσης ότι το PHARMEXIN έχει κλινικά σημαντικό πρόσθετο αποτέλεσμα σε συνδυασμό με τραβοπρόστη (6 εβδομάδων) και λατανοπρόστη (3 μηνών).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

α. Γενικά χαρακτηριστικά

Μετά από τοπική οφθαλμική χορήγηση διαλύματος 0,2% δύο φορές την ημέρα για 10 ημέρες, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα ήταν χαμηλές (η μέση C_{max} ήταν 0,06% ng/ml). Υπήρξε ελάχιστη συγκέντρωση στο αίμα μετά από πολλαπλές (2 φορές ημερησίως για 10 ημέρες) ενσταλάξεις. Η περιοχή κάτω απ' την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα – χρόνου πάνω από 12 ώρες σε σταθεροποιημένη κατάσταση (AUC_{0-12h}) ήταν 0,31 ng-hr/ml, σε σύγκριση με 0,23 ng-hr/ml μετά την πρώτη δόση. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής στη συστηματική κυκλοφορία, μετά από τοπική χορήγηση στον άνθρωπο ήταν περίπου 3 ώρες.

Η δέσμευση από τις πρωτεΐνες του πλάσματος της βριμονιδίνης μετά από τοπική χορήγηση στον άνθρωπο είναι περίπου 29%.

Η βριμονιδίνη δεσμεύεται «αντιστρεπτά» σε μελανίνη στους οφθαλμικούς ιστούς, in

vitro και in vivo. Μετά από οφθαλμική ενστάλαξη 2 εβδομάδων, οι συγκεντρώσεις της βριμονιδίνης στην ίριδα, στο ακτινωτό σώμα και στον χοριοειδή – αμφιβληστροειδή ήταν από 3 έως 17 φορές υψηλότερες από αυτές που επετεύχθησαν μετά από εφ' άπαξ χορήγηση. Συσσώρευση δεν εμφανίζεται όπου δεν υπάρχει μελανίνη.

Η σημασία της δέσμευσης της μελανίνης στους ανθρώπους δεν είναι σαφής. Εντούτοις, καμία σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια δε βρέθηκε μετά από βιομικροσκοπική των ματιών του ασθενούς που χρησιμοποίησε για διάστημα πάνω από ένα χρόνο, ούτε παρουσιάστηκε σημαντική οφθαλμική τοξικότητα σε μελέτη οφθαλμικής ασφάλειας διάρκειας ενός έτους σε πιθήκους που έπαιρναν περίπου 4 φορές την ημέρα τη συνιστώμενη δόση της τρυγικής βριμονιδίνης.

Χορηγούμενη από του στόματος σε ανθρώπους, η βριμονιδίνη απορροφάται καλά και αποβάλλεται ταχέως. Το μεγαλύτερο μέρος της δόσης (περίπου το 75% της δόσης) αποβάλλεται υπό μορφή μεταβολιτών από τα ούρα μέσα σε 5 ημέρες, δε βρέθηκε αυτούσιο το προϊόν στα ούρα. Σε in vitro μελέτες, όπου χρησιμοποιήθηκε ήπαρ ζώου ή ανθρώπου, αποδείχθηκε ότι ο μεταβολισμός κατά μεγάλο μέρος επιτυγχάνεται με τη μεσολάβηση της οξειδάσης της αλδεύδης και του κυτοχρώματος P450. Ο συστηματικός μεταβολισμός γίνεται κυρίως στο ήπαρ.

Κινητική:

Δεν παρατηρήθηκε μεγάλη απόκλιση στο πλάσμα της C_{max} και AUC αναλογικά με τη δόση μετά από τοπική εφ' άπαξ δόση 0,08%, 0,2% και 0,5%.

β. Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Χαρακτηριστικά σε ηλικιωμένους ασθενείς:

Η C_{max}, AUC και χρόνος ημίσειας ζωής της βριμονιδίνης είναι παρόμοια στους ηλικιωμένους (άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω) μετά από εφ' άπαξ χορήγηση και στους νέους ενήλικες, υποδεικνύοντας ότι η συστηματική απορρόφηση και απέκκρισή της δεν επηρεάζονται από την ηλικία.

Βασιζόμενοι σε στοιχεία κλινικής μελέτης 3 μηνών, στην οποία περιελήφθησαν ηλικιωμένοι ασθενείς, η συστηματική έκθεση στην βριμονιδίνη ήταν πολύ χαμηλή.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Τα υπάρχοντα στοιχεία για μεταλλαξιογένεση και καρκινογένεση αποδεικνύουν ότι το PHARMEXIN δεν προκαλεί μεταλλαξιογόνες ή καρκινογόνες αντιδράσεις σε συνθήκες κλινικής χρήσεως.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων:

Βενζαλκόνιο χλωριούχο, πολυβινυλαλκοόλη, νάτριο χλωριούχο, νάτριο κιτρικό διϋδρικό, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, υδροχλωρικό οξύ/ ή νατρίου υδροξείδιο για ρύθμιση του pH, ύδωρ κεκαθαμένο.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής: 36 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

BT x 1 FL x 5ml

BT x 1 FL x 10ml

6.6 Οδηγίες χρήσης /χειρισμού

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες απαιτήσεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΦΑΡΜΕΞ Α.Ε., Λ. Κηφισού 132, 12131, Αθήνα

Τηλ. Κέντρο: 210 51 99 200, Fax : 210 51 44 279.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 67411/16-10-2007.

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ: 16-10-2007.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 16-10-2007