

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BrimoFree 2 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα σε περιέκτη μίας δόσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml διαλύματος περιέχει 2.0 mg τρυγική βριμονιδίνη, που ισοδυναμεί με 1.3 mg βριμονιδίνη.

Μία σταγόνα περιέχει 0.06-0.07 mg τρυγική βριμονιδίνη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα σε περιέκτη μίας δόσης (οφθαλμικές σταγόνες).

Διαυγές, ελαφρώς πράσινοκίτρινο διάλυμα (pH 5.5 – 6.5, ωσμωτικότητα 275 - 315 mOsmol/kg).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

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 (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Συνιστώμενη δόση σε ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων)

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι μία σταγόνα BrimoFree στον πάσχοντα οφθαλμό (-ούς) δύο φορές την ημέρα, με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τη χορήγηση σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Χρήση σε νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Το BrimoFree δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες σε εφήβους (ηλικίας 12 έως 17 ετών).

Το BrimoFree δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά κάτω των 12 ετών και αντενδείκνυται σε νεογνά και βρέφη (ηλικίας μικρότερης των 2 ετών) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.9). Είναι γνωστό ότι στα νεογνά μπορεί να συμβούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βριμονιδίνης σε παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί.

Τρόπος χορήγησης

Οφθαλμική χρήση.

Όπως με κάθε διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων, για να μειωθεί η πιθανή 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.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Νεογνά και βρέφη (βλ. παράγραφο 4.8).
- Ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ) και ασθενείς υπό αγωγή με αντικαταθλιπτικά, τα οποία επηρεάζουν τη νοραδρενεργική διαβίβαση (π.χ. τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και μιανσερίνη).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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 έναν τύπο οφθαλμικής αλλεργικής αντίδρασης με οφθαλμικές σταγόνες βριμονιδίνης σε περιέκτη πολλαπλών δόσεων με συντηρητικό (βλ. παράγραφο 4.8 για λεπτομέρειες). Εάν παρατηρηθούν αλλεργικές αντιδράσεις η θεραπεία με το BrimoFree θα πρέπει να διακοπεί.

Έχουν αναφερθεί καθυστερημένες αντιδράσεις υπερευαίσθησίας στον οφθαλμό με οφθαλμικές σταγόνες βριμονιδίνης σε περιέκτη πολλαπλών δόσεων με συντηρητικό, ενώ μερικοί αναφέρθηκαν ότι σχετίζονται με αύξηση της ΕΟΠ.

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

Το BrimoFree δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία; απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών.

Παιδιά

Σε παιδιά ηλικίας 2 ετών και μεγαλύτερα, ιδιαίτερα σε εκείνα ηλικίας μεταξύ 2 και 7 ετών και/ή βάρους ≤20 Kg, πρέπει να χορηγείται με προσοχή και με συνεχή παρακολούθηση λόγω της υψηλής συχνότητας εμφάνισης υπνηλίας (βλ. παράγραφο 4.8).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το BrimoFree αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ) και ασθενείς υπό αγωγή με αντικαταθλιπτικά, τα οποία επηρεάζουν τη νοραδρενεργική διαβίβαση (π.χ. τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και μιανσερίνη), (βλ. παράγραφο 4.3).

Παρότι δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης του βριμονιδίνης 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 της βριμονιδίνης. Ωστόσο, 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 σταγόνων που περιέχουν βριμονιδίνη, 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 BrimoFree.

Συνιστάται προσοχή κατά την έναρξη της ταυτόχρονης συστηματικής χορήγησης (ή την αλλαγή της δόσης) ενός φαρμάκου (ανεξαρτήτως φαρμακοτεχνικής μορφής), 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 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η ασφάλεια της χρήσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης 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 BrimoFree πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μόνο αν η πιθανότητα οφέλους για τη μητέρα υπερβαίνει την πιθανότητα κινδύνου για το έμβρυο.

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό αν η βριμονιδίνη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το συστατικό αυτό εκκρίνεται στο γάλα θηλάζοντος αρουραίου. Το BrimoFree δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την περίοδο της γαλουχίας.

Γονιμότητα

Μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο βάσει συμβατικών μελετών τοξικότητας στην αναπαραγωγή (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το BrimoFree μπορεί να προκαλέσει κόπωση και/ή υπνηλία που μπορεί να ελαττώσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Το BrimoFree μπορεί να προκαλέσει θάμβος και/ή ανωμαλίες όρασης, που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή του χειρισμού μηχανημάτων, ειδικά τη νύχτα ή με μειωμένο φωτισμό. Ο ασθενής πρέπει να περιμένει μέχρι να αποκατασταθεί η όρασή του πριν οδηγήσει ή χειριστεί μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες για σταγόνες βριμονιδίνης με συντηρητικό είναι ξηροστομία, οφθαλμική υπεραιμία και αίσθημα καύσου/νηγμού, σε ποσοστό 22 έως 25% των ασθενών. Αυτές είναι συνήθως παροδικές και όχι συχνά τέτοιας σοβαρότητας που να απαιτείται διακοπή της θεραπείας.

Για σταγόνες βριμονιδίνης με συντηρητικό παρατηρήθηκαν συμπτώματα οφθαλμικών αλλεργικών αντιδράσεων 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.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι ακόλουθες ορολογίες έχουν χρησιμοποιηθεί για να ταξινομηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισής τους: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$); Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Όχι συχνές ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Σπάνιες ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); Πολύ σπάνιες ($< 1/10000$); μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με οφθαλμικές σταγόνες βριμονιδίνης με συντηρητικό και μπορεί να προκληθούν και κατά τη χρήση του BrimoFree χωρίς συντηρητικό:

<i>Καρδιακές διαταραχές</i>	
Όχι συχνές	αίσθημα παλμών/αρρυθμίες (συμπεριλαμβανομένων βραδυκαρδίας και ταχυκαρδίας)
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
Πολύ συχνές:	κεφαλαλγία, υπνηλία
Συχνές:	ζάλη, διαταραχή γεύσης
Πολύ σπάνιες:	συγκοπτική κρίση
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>	
Πολύ συχνές:	- οφθαλμικός ερεθισμός (υπεραιμία, αίσθημα καύσου και νηγμού, κνησμό, αίσθημα ξένου σώματος, θυλάκια επιπεφυκότος)

	<ul style="list-style-type: none"> - θάμβος όρασης - αλλεργική βλεφαρίτιδα, αλλεργική βλεφαροεπιπεφυκίτιδα, αλλεργική επιπεφυκίτιδα, οφθαλμική αλλεργική αντίδραση και θυλακική επιπεφυκίτιδα
Συχνές:	<ul style="list-style-type: none"> - τοπικός ερεθισμός (υπεραιμία και οίδημα βλεφάρων, βλεφαρίτις, οίδημα και έκκριμα επιπεφυκότος, οφθαλμικός πόνος και δακρύρροια) - φωτοφοβία - διάβρωση και χρώση κερατοειδούς - ξηροφθαλμία - λεύκανση επιπεφυκότος - διαταραχές οράσεως - επιπεφυκίτιδα
Πολύ σπάνιες:	<ul style="list-style-type: none"> - ιρίτις (ραγοειδίτις προσθίου θαλάμου) - μύση
Μη γνωστές*	<ul style="list-style-type: none"> - ιριδοκυκλίτιδα (anterior uveitis) - κνησμός βλεφάρου
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>	
Συχνές:	συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό
Όχι συχνές:	ξηρότητα ρινικού βλεννογόνου
Σπάνιες:	δύσπνοια
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</i>	
Πολύ συχνές:	ξηροστομία
Συχνές:	γαστρεντερικά συμπτώματα
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>	
Πολύ σπάνιες:	υπέρταση, υπόταση
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	
Μη γνωστές*	δερματική αντίδραση συμπεριλαμβανομένου του ερυθήματος, οίδημα προσώπου, κνησμός, εξάνθημα και αγγειοδιαστολή
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	
Πολύ συχνές:	κόπωση
Συχνές:	εξασθένιση
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	
Όχι συχνές:	συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	
Όχι συχνές:	κατάθλιψη
Πολύ σπάνιες:	αϋπνία

* Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες εντοπίστηκαν κατά τη διάρκεια της χρήσης μετά την κυκλοφορία των οφθαλμικών σταγόνων που περιέχουν βιμονιδίνη με συντηρητικό στην κλινική πρακτική. Επειδή αναφέρονται οικειοθελώς από πληθυσμό άγνωστου μεγέθους, δεν μπορεί να εκτιμηθεί η συχνότητα εμφάνισής τους.

Σε περιπτώσεις που χορηγήθηκε βριμονιδίνη σαν μέρος της θεραπείας συγγενούς γλαυκώματος, συμπτώματα υπερδοσολογίας από βριμονιδίνη όπως απώλεια συνείδησης, λήθαργος, υπνηλία, υπόταση, υποτονία, βραδυκαρδία, υποθερμία, κυάνωση, ωχρότητα, αναπνευστική καταστολή και άπνοια, αναφέρθηκαν σε νεογνά και βρέφη (βλ. παράγραφο 4.3).

Σε μια 3-μηνη μελέτη φάσης 3 σε παιδιά ηλικίας 2-7 ετών με γλαύκωμα, ανεπαρκώς ρυθμισμένα με βήτα-αναστολείς, αναφέρθηκε υψηλή συχνότητα εμφάνισης υπνηλίας (55%), όταν χορηγήθηκαν οφθαλμικές σταγόνες βριμονιδίνης σε περιέκτη πολλαπλών δόσεων με συντηρητικό σαν συμπληρωματική θεραπεία. Σε ποσοστό 8% των παιδιών αυτή ήταν σοβαρή και οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας σε ποσοστό 13%. Η

συχνότητας εμφάνισης υπνηλίας μειώθηκε με την αύξηση της ηλικίας και ελαχιστοποιήθηκε στην ομάδα των παιδιών ηλικίας 7 ετών (25%), επηρεάστηκε όμως περισσότερο με το βάρος, καθώς παρουσιάστηκε πιο συχνά σε παιδιά βάρους ≤ 20 Kg (63%) συγκρινόμενο με αυτά βάρους >20 Kg (25%) (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-155 62 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ.: +302132040380/337, Φαξ: +30 2106549585, Ιστότοπος [https:// www.eof.gr](https://www.eof.gr)).

4.9 Υπερδοσολογία

Οφθαλμική υπερδοσολογία (Ενήλικες):

Στις περιπτώσεις που αναφέρθηκαν, τα αναφερόμενα συμβάντα ήταν γενικά εκείνα που έχουν ήδη αναφερθεί ως ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συστηματική υπερδοσολογία μετά από τυχαία κατάποση (Ενήλικες):

Υπάρχουν πολύ περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τυχαία κατάποση της βριμονιδίνης σε ενήλικες. Η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε μέχρι σήμερα ήταν η υπόταση. Αναφέρθηκε ότι μετά το υποτασικό επεισόδιο ακολούθησε απότομη ανταντακλαστική αύξηση της αρτηριακής πίεσεως.

Η θεραπεία της από του στόματος υπερδοσολογίας περιλαμβάνει υποστηρικτική και συμπτωματική θεραπεία : οι αεραγωγοί του ασθενούς πρέπει να διατηρούνται.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Αναφορές σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από ακούσια κατάποση οφθαλμικών σταγόνων βριμονιδίνης με συντηρητικό από παιδιατρικούς ασθενείς έχουν δημοσιευθεί ή αναφερθεί. Οι ασθενείς παρουσίασαν συμπτώματα κατάθλιψης ΚΝΣ, τυπικό προσωρινό κόμα ή χαμηλό επίπεδο συνείδησης, λήθαργο, υπνηλία, υποτονία, βραδυκαρδία, υποθερμία, ωχρότητα, αναπνευστική καταστολή και άπνοια, και χρειάστηκε εισαγωγή σε θάλαμο εντατικής φροντίδας και διασωλήνωση, όπου απαιτήθηκε. Αναφέρθηκε, ότι όλοι οι ασθενείς είχαν πλήρη ανάνηψη μέσα σε 6-24 ώρες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Οφθαλμολογικά, Συμπαθητικομμητικά για τη θεραπεία του γλαυκώματος.
ATC κωδικός : S01E A 05

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 τριγυκής 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, οι οποίοι δεν παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η βριμονιδίνη με συντηρητικό έχει ταχεία έναρξη δράσης, με μέγιστο αποτέλεσμα στην πτώση της οφθαλμικής

υπερτονίας, δύο ώρες μετά τη χορήγηση. Σε δύο μελέτες διάρκειας ενός έτους, οι οφθαλμικές σταγόνες βριμονιδίνης με συντηρητικό μείωσε την ΕΟΠ για περίπου 4-6 mmHg.

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

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Γενικά χαρακτηριστικά

Μετά από οφθαλμική χορήγηση οφθαλμικών σταγόνων που περιέχουν 0.2% τρυγική βριμονιδίνη με συντηρητικό δύο φορές την ημέρα για 10 ημέρες, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα ήταν χαμηλές (η μέση C_{max} ήταν 0,06% ng/ml). Υπήρξε ελάχιστη συκέντρωση στο αίμα μετά από πολλαπλές (2 φορές ημερησίως για 10 ημέρες) ενσταλάξεις. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη συκέντρωσης 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 όρος 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 χορειοειδή-αμφιβληστροειδή ήταν από 3 έως 17 φορές υψηλότερες από αυτές που επετεύχθησαν μετά από εφάπαξ χορήγηση. Συσώρευση 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 οφθαλμικές σταγόνες βριμονιδίνης με συντηρητικό 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 πέντε 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%.

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.

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδοχών

Πολυβινυλαλκοόλη
Νάτριο χλωριούχο
Νάτριο κιτρικό
Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH) ή
Νατρίου υδροξειδίου (για ρύθμιση του pH)
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται περισσότερο από 3 μήνες μετά από το πρώτο άνοιγμα του φακελίσκου.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.
Το περιεχόμενο του περιέκτη μίας δόσης προορίζεται για άμεση χρήση μετά το άνοιγμα.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το BrimoFree διατίθεται σε περιέκτες μίας δόσης από χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (LPDE). Δύο σειρές των 5 περιεκτών μίας δόσης είναι συσκευασμένες σε έναν φακελίσκο αλουμινίου. Οι συσκευασίες περιέχουν 10, 20, 30, 50, 60, 100 ή 120 περιέκτες μίας δόσης των 0.35 ml ο καθένας. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pharma Stulln GmbH
Werksstrasse 3
92551 Stulln
Deutschland
Tel. 09435 3008 – 0
Fax. 09435 3008 – 99
E-Mail: info@pharmastulln.de

Αντιπρόσωπος στην Ελλάδα

Zwitter Pharmaceuticals ΕΠΕ
Λεωφ. Πεντέλης 34-36
152 34 Χαλάνδρι Αθήνα
Τηλ. +30 210 6821098
Fax. 0030 2106821098
e-mail: zwitter@zwitter.gr

- 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**
- 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**