

1. LEGEMIDLETS NAVN

Brymont 2 mg/ml øyedråper, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En ml oppløsning inneholder 2,0 mg brimonidintartrat, tilsvarende 1,3 mg brimonidin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Inneholder 0,05 mg/ml benzalkoniumklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, oppløsning.

Klar, grønn gul til lys grønn gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Reduksjon av forhøyet intraokulært trykk (IOT) hos pasienter med åpenvinklet glaukom eller okulær hypertensjon.

- Som monoterapi hos pasienter der lokaltvirkende betablokkerbehandling er kontraindisert.
- Som tilleggshandling til andre legemidler som senker intraokulært trykk, dersom ønsket IOT ikke oppnås med ett virkestoff (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dosering hos voksne (inkludert eldre)

Anbefalt dose er én dråpe Brymont i affisert(e) øye (øyne) to ganger daglig, med ca. 12 timers mellomrom. Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter.

Pediatrisk populasjon

Ingen kliniske studier er blitt utført hos ungdom (i alderen 12 til 17 år).

Brymont er ikke anbefalt til bruk hos barn under 12 år og er kontraindisert hos nyfødte og spedbarn (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.9). Det er kjent at alvorlige bivirkninger kan forekomme hos nyfødte. Sikkerhet og effekt av Brymont hos barn har ikke blitt fastslått.

Bruk ved nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Brymont skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Som med alle øyedråper anbefales det at tåresekken presses sammen ved medial canthus (punktal okklusjon) i ett minutt, for å redusere mulig systemisk absorpsjon. Dette bør gjøres umiddelbart etter instillering av hver dråpe.

Ved bruk av mer enn ett lokaltvirkende legemiddel i øyet skal de forskjellige legemidlene instilleres med 5–15 minutters mellomrom.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt.6.1.
- Nyfødte og spedbarn (se pkt. 4.8).
- Pasienter som behandles med monoaminoksidase (MAO)-hemmere, og pasienter som behandles med antidepressiva som påvirker noradrenerge transmittorer (f.eks. trisykliske antidepressiva og mianserin).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pediatrisk populasjon

Barn over 2 år, spesielt de som er i alderen 2–7 år og/eller veier ≤ 20 kg, bør behandles med forsiktighet og følges nøye på grunn av den høye forekomsten av søvnighet (se pkt. 4.8).

Basert på et begrenset tilgjengelig datagrunnlag, er det ingen forskjell i bivirkningsprofilen for barn sammenlignet med voksne.

Irritasjon av øyet kan påvirke behandlingsforløpet hos barn. Øyne hos barn viser en sterkere reaksjon på et gitt stimuli sammenlignet med øyne hos voksne.

Det bør utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med alvorlig eller ustabil og ukontrollert kardiovaskulær sykdom.

Noen (12,7 %) pasienter i kliniske studier fikk en allergisk øyereaksjon ved bruk av Brymont (se pkt. 4.8 for detaljer). Hvis allergiske reaksjoner observeres, bør behandling med Brymont seponeres.

Brymont bør brukes med forsiktighet hos pasienter med depresjon, cerebral- eller koronarinsuffisiens, Raynauds fenomen, ortostatisk hypotensjon eller thromboangiitis obliterans.

Brymont er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Det bør utvises forsiktighet ved behandling av slike pasienter.

Konserveringsmidlet i Brymont, benzalkoniumklorid, kan absorberes av myke kontaktlinser og kan føre til at fargen på kontaktlinsene endres. Kontaktlinsene bør derfor fjernes før dette legemidlet brukes, og så vente i 15 minutter før linsene settes inn igjen.

Benzalkoniumklorid er rapportert å forårsake øyeirritasjon, symptomer på tørre øyne og kan påvirke tårefilmen og hornhinnen. Benzalkoniumklorid skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med tørre øyne og pasienter der det er risiko for sykdom på hornhinnen.

Pasienter bør følges opp regelmessig ved langvarig bruk

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Selv om spesifikke legemiddelinteraksjonsstudier ikke er utført med Brymont, bør muligheten for en tilleggseffekt eller forsterket effekt med CNS-dempende midler (alkohol, barbiturater, opiater, sedativer eller anestetika) vurderes.

Det foreligger ingen data vedrørende nivået av sirkulerende katekolaminer etter bruk av Brymont. Det bør imidlertid utvises forsiktighet hos pasienter som bruker legemidler som kan påvirke metabolisme og opptak av sirkulerende aminer, f.eks. trisykliske antidepressiva, monoaminoksidase (MAO)-hemmere, venlafaksin, klorpromazin, metylfenidat eller reserpin.

Etter bruk av Brymont ble det registrert et klinisk ikke-signifikant blodtrykksfall hos enkelte pasienter. Det bør utvises forsiktighet ved bruk av legemidler som antihypertensiva og/eller hjerteglykosider samtidig med Brymont.

Det bør utvises forsiktighet ved oppstart (eller endring av dosen) av samtidig behandling med systemiske legemidler (uavhengig av legemiddelform) som kan interagere med alfa-adrenerge agonister eller påvirke deres aktivitet, dvs. agonister eller antagonist av adrenerge reseptorer (f.eks. isoprenalin, prazosin).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Sikkerhet ved bruk under graviditet hos mennesker er ikke klarlagt. I dyrestudier forårsaket brimonidintartrat ingen teratogene effekter. Hos kaniner er brimonidintartrat, ved høyere plasmanivåer enn det som oppnås ved behandling hos mennesker, vist å forårsake økt preimplantasjonstap og postnatal vekstreduksjon. Brymont bør kun brukes under graviditet hvis den potensielle fordelen for moren oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Det er ikke kjent om brimonidin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Forbindelsen skilles ut i brystmelk hos lakterende rotter. Brymont bør ikke brukes av kvinner som ammer.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Brymont kan forårsake fatigue (tretthet) og/eller døsighet, noe som kan svekke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Brymont kan forårsake tåkesyn og/eller unormalt syn, som kan svekke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, spesielt om natten eller ved dårlig lys. Pasienten bør vente med å kjøre bil eller bruke maskiner til disse symptomene har gått over.

4.8 Bivirkninger

Pediatrisk populasjon

I en 3-måneders fase 3-studie hos barn i alderen 2–7 år med glaukom, men som var utilstrekkelig kontrollert av betablokkere, ble det rapportert om høy forekomst av somnolens (55 %) med brimonidin som tilleggshandling. Hos 8 % av barna var dette alvorlig, og det medførte seponering av behandlingen hos 13 %. Forekomsten av søvnighet falt med økende alder, og var minst i aldersgruppen 7 år (25 %), men ble mer påvirket av vekt, og forekom hyppigere hos barn som veide ≤ 20 kg (63 %) sammenlignet med de som veide > 20 kg (25 %) (se pkt. 4.4).

De vanligst rapporterte bivirkninger er munntørrehet, okulær hyperemi og sviende/stikkendesmerter, som forekom hos 22 til 25 % av pasientene. De er vanligvis forbigående og ikke av en alvorlighetsgrad som krever seponering av behandling.

Symptomer på allergiske øyereaksjoner forekom hos 12,7 % av forsøkspersonene (og forårsaket at 11,5 % av forsøkspersonene trakk seg) i kliniske studier og oppsto etter 3 til 9 måneder hos de fleste pasientene.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Følgende terminologi er brukt for å klassifisere forekomsten av bivirkninger: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

Hjertesykdommer

Mindre vanlige: palpasjoner/arytmier (inkludert bradykardi og takykardi)

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: hodepine, døsighet

Vanlige: svimmelhet, smaksforstyrrelser

Svært sjeldne: synkope

Øyesykdommer

Svært vanlige:

- øyeirritasjon, inkludert allergiske reaksjoner (hyperemi, svie og stikking, kløe, følelse av fremmedlegeme i øyet, konjunktivale follikler)
- tåkesyn

Vanlige:

- lokal irritasjon (øyelokkshyperemi og -ødem, blefaritt, konjunktivalt ødem og utflod, øyesmerter og tåredannelse)
- fotofobi
- korneaerosjon og -farging
- tørre øyne
- konjunktival bleking
- synsforstyrrelser
- konjunktivitt

Svært sjeldne:

- iritt (anterior uveitt)
- miose

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: øvre luftveissymptomer

Mindre vanlige: nesetørrhet

Sjeldne: dyspné

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: munntørrhet

Vanlige: gastrointestinale symptomer

Karsykdommer

Svært sjeldne: hypertensjon, hypotensjon

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: fatigue (tretthet)

Vanlige: asteni

Forstyrrelser i immunsystemet

Mindre vanlige: systemiske allergiske reaksjoner

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige: depresjon

Svært sjeldne: søvnløshet

I tilfeller der brimonidin er brukt som en del av behandlingen ved medfødt glaukom, er symptomer på brimonidinoverdosering, som bevissthetstap, hypotensjon, hypotoni, bradykardi, hypotermi, cyanose og apné, rapportert hos nyfødte og spedbarn som har fått brimonidin (se pkt. 4.3).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver

mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Oftalmisk overdosering:

Pediatrisk populasjon

Symptomer på brimonidinoverdosering (inkludert bevissthetstap, hypotensjon, hypotoni, bradykardi, hypotermi, cyanose og apné) er imidlertid rapportert hos nyfødte og spedbarn som har fått Brymont som en del av behandlingen ved medfødt glaukom.

Det foreligger ingen erfaring hos voksne med den usannsynlige situasjonen av overdosering via oftalmisk administrasjonsvei.

Systemisk overdosering som følge av utilsiktet inntak:

Pediatrisk populasjon

Rapporter om alvorlige bivirkninger etter utilsiktet inntak av brimonidin hos pediatriske forsøkspersoner er publisert eller rapportert. Forsøkspersonene fikk symptomer på CNS-hemming, vanligvis forbigående koma eller lavt bevissthetsnivå, hypotoni, bradykardi, hypotermi og apné, og måtte innlegges på intensivavdeling med intubering ved behov. Det ble rapportert full restituering hos alle forsøkspersoner, vanligvis innen 6–24 timer.

Det er rapportert to tilfeller av bivirkninger etter utilsiktet inntak av 9–10 dråper brimonidin hos voksne forsøkspersoner. Forsøkspersonene fikk en hypotensiv episode, i ett tilfelle med påfølgende hypertensjon ca. 8 timer etter inntak. Det ble rapportert full restituering hos begge forsøkspersoner innen 24 timer. Det ble ikke registrert bivirkninger hos en tredje forsøksperson som også inntok en ukjent mengde Brymont oralt. Oral overdosering med andre alfa-2-agonister er rapportert å medføre symptomer som hypotensjon, asteni, oppkast, letargi, sedasjon, bradykardi, arytmier, miose, apné, hypotoni, hypotermi, respirasjonshemming og krampeanfall.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Glaukommidler og miotika, sympatomimetika, ATC-kode: S01E A05.

Brimonidin er en alfa-2-adrenerg reseptoragonist som er 1000 ganger mer selektiv for alfa-2-adrenoreseptoren enn alfa-1-adrenoreseptoren. Denne selektiviteten resulterer i fravær av mydriasis og vasokonstriksjon i små årer forbundet med netthinnetransplantasjon hos mennesker.

Lokal administrasjon av brimonidintartrat reduserer det intraokulære trykket (IOT) hos mennesker, med minimal effekt på kardiovaskulære og pulmonale parametre.

Det foreligger begrensede data hos pasienter med bronkial astma, som ikke viser noen bivirkninger.

Brymont har raskt innsettende virkning, med maksimal okulær hypotensiv effekt to timer etter dosering. I to 1-årige studier senket Brymont IOT med gjennomsnittsverdier på ca. 4–6 mmHg.

Fluorofotometriske studier hos dyr og mennesker indikerer at brimonidintartrat har en todelt virkningsmekanisme. Det antas at Brymont kan senke IOT ved å redusere dannelsen av kammervann og øke uveosklæral utsondring.

Kliniske studier har vist at Brymont er effektiv i kombinasjon med lokaltvirkende betablokkere. Korttidsstudier indikerer også at Brymont har en klinisk relevant tilleggseffekt i kombinasjon med travoprost (6 uker) og latanoprost (3 måneder).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon hos mennesker absorberes brimonidin godt.

Etter okulær administrasjon av en 0,2 % oppløsning to ganger daglig i 10 dager, var plasmakonsentrasjonen lav (gjennomsnittlig $C_{\max}$ var 0,06 ng/ml). Det oppsto en liten akkumulering i blodet etter flere instillasjoner (2 ganger daglig i 10 dager). Arealet under plasmakonsentrasjonskurven over 12 timer ved steady state ($AUC_{0-12\text{timer}}$) var 0,31 ng·timer/ml, sammenlignet med 0,23 ng·timer/ml etter første dose. Gjennomsnittlig tilsynelatende halveringstid i systemisk sirkulasjon var ca. 3 timer hos mennesker etter lokal dosering.

Distribusjon

Plasmaproteinbindingen til brimonidin etter lokal dosering hos mennesker er ca. 29 %.

Brimonidin bindes reversibelt til melanin i okulært vev, *in vitro* og *in vivo*. Etter 2 uker med okulær instillasjon var konsentrasjonen av brimonidin i iris, strålelegemet og åre- og netthinnen 3–17 ganger høyere enn etter en enkeltdose. Akkumulering forekommer ikke i fravær av melanin.

Betydningen av melaninbinding hos mennesker er uklar. Ingen signifikante okulære bivirkninger ble imidlertid funnet ved biomikroskopisk øyeundersøkelse hos pasienter behandlet med Brymont i inntil ett år. Det ble heller ikke funnet signifikant okulær toksisitet i en ettårig okulær sikkerhetsstudie hos aper som fikk ca. fire ganger anbefalt dose av brimonidintartrat.

Biotransformasjon/Eliminasjon

Etter oral administrasjon hos mennesker brimonidin elimineres raskt. Mesteparten av dosen (ca. 75 % av dosen) ble utskilt som metabolitter i urin i løpet av fem dager, og det ble ikke funnet uendret legemiddel i urinen. *In vitro*-studier med lever fra dyr og mennesker indikerer at metabolismen hovedsakelig skjer via aldehydoksidasen og cytokrom P450. Derfor synes systemisk eliminering primært å være levermetabolisme.

Linearitet/ikke-linearitet Det ble ikke observert store avvik fra doseproporsjonalitet for plasma $C_{\max}$ og AUC etter en lokal enkeltdose på 0,08 %, 0,2 % og 0,5 %.

$C_{\max}$, AUC og tilsynelatende halveringstid for brimonidin er tilsvarende hos eldre (forsøkspersoner over 65 år) etter en enkeltdose sammenlignet med unge voksne, noe som indikerer at systemisk absorpsjon og eliminering ikke påvirkes av alder.

Basert på data fra en 3-måneders klinisk studie, som inkluderte eldre pasienter, var den systemiske eksponeringen for brimonidin svært lav.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Benzalkoniumklorid
Polyvinylalkohol
Natriumklorid
Natriumsitrat

Sitronsyremonohydrat
Vann til injeksjonsvæsker
Saltsyre eller natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Før anbrudd: 3 år.
Etter anbrudd: Brukes innen 28 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar flasken i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit plastflaske (LDPE) med en transparent dråpespiss av plast (LDPE) og et hvitt skrulokk av plast (HDPE), inneholdende 5 ml klar, grønn gul til lys grønn gul oppløsning.

5 ml plastflasker i pakninger på 1, 2 eller 3.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Blumont Ofta Trading Ltd
33 Old Railway Road, B'kara, BKR1617, Malta

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13-9687

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

2014-11-21

10. OPPDATERINGSDATO

20.04.2023