

Brymont

Astimex Pharma

Ögondroppar, lösning 2 mg/ml
(Klar, gröngul till ljus gröngul lösning)

Sympatomimetika vid glaukombehandling

Aktiv substans:

Brimonidin

ATC-kod:

S01EA05

Läkemedel från Astimex Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

M R F

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2019-02-19.

Indikationer

Reduktion av förhöjt intraokulärt tryck (IOP) hos patienter med öppenvinkelglaukom eller okulär hypertension.

- Som monoterapi till patienter hos vilka behandling med lokala beta-receptorblockerare är kontraindicerad.
- Som tillägsbehandling till andra läkemedel som sänker det intraokulära trycket när det intraokulära trycket inte kan kontrolleras adekvat med enbart ett läkemedel (se Farmakodynamik).

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne (se Innehåll).
- Nyfödda och spädbarn (se Biverkningar).
- Patienter som behandlas med monoaminoxidas (MAO)-hämmare och patienter som behandlas med antidepressiva medel som påverkar den noradrenerga transmissionen (t.ex. tricykliska antidepressiva medel och mianserin).

Dosering

Dosering

Rekommenderad dos för vuxna (inklusive äldre)

Rekommenderad dos är en droppe Brymont 2 mg/ml ögondroppar, lösning i det angripna ögat två gånger dagligen med cirka 12 timmars mellanrum. Ingen dosjustering krävs för användning till äldre patienter.

Pediatrisk population

Inga kliniska studier har utförts på ungdomar (12 till 17 år).

Brymont 2 mg/ml ögondroppar, lösning rekommenderas inte för användning till barn under 12 år och är kontraindicerat till nyfödda och spädbarn (se Kontraindikationer, varningar och försiktighet och överdosering). Allvarliga biverkningar kan uppstå hos nyfödda. Säkerhet och effekt för Brymont 2 mg/ml ögondroppar, lösning har inte fastställts för barn.

Användning vid nedsatt njur- och leverfunktion

Brymont 2 mg/ml ögondroppar, lösning ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt lever- och njurfunktion (se Varningar och försiktighet).

Administreringsätt

Som med alla ögondroppar, för att minska risken för systemabsorption, rekommenderas att patienten komprimerar tårkanalen vid mediala cantus (punktal ocklusion) under en minut. Detta ska göras direkt efter instillation av varje droppe.

Om mer än ett lokalt ögonläkemedel används ska läkemedlen appliceras med 5–15 minuters mellanrum.

Varningar och försiktighet

Pediatrisk population

Barn som är 2 år och äldre, i synnerhet barn 2–7 år och/eller som väger < 20 kg, ska behandlas med försiktighet och övervakas noggrant på grund av den höga incidensen av somnolens (se Biverkningar).

Försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter med svår eller instabil och okontrollerad kardiovaskulär sjukdom.

Hos vissa patienter (12,7 %) i kliniska prövningar observerades en typ av allergisk ögonreaktion vid behandling med Brymont 2 mg/ml ögondroppar, lösning (se Biverkningar för mer information). Om allergiska reaktioner observeras ska behandling med Brymont 2 mg/ml ögondroppar, lösning avbrytas. Brymont 2 mg/ml ögondroppar, lösning ska användas med försiktighet på patienter med depression, cerebral eller koronar insufficiens, Raynauds fenomen, ortostatisk hypotension eller thrombangiitis obliterans.

Brymont 2 mg/ml ögondroppar, lösning har inte studerats på patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Försiktighet bör därför iakttas vid behandling av dessa patientgrupper.

Konserveringsmedlet bensalkoniumklorid i Brymont 2 mg/ml ögondroppar, lösning kan orsaka irritation i ögon. Undvik kontakt med mjuka kontaktlinser. Ta ut kontaktlinserna före applicering och vänta i minst 15 minuter innan isättning av linserna. Läkemedlet missfärgar mjuka kontaktlinser.

Interaktioner

Inga formella interaktionsstudier har utförts med Brymont 2 mg/ml ögondroppar, lösning, men det ska beaktas att det finns en additiv eller potentiell effekt tillsammans med CNS-depressiva medel (alkohol, barbiturater, opiater, sedativa eller anestetika).

Det finns inga uppgifter om nivåer av cirkulerande katekolaminer efter administrering av Brymont 2 mg/ml ögondroppar, lösning. Försiktighet bör dock iakttas hos patienter som behandlas med läkemedel som kan påverka metabolismen och upptaget av cirkulerande aminer, t.ex. tricykliska antidepressiva medel, monoaminoxidashämmare, venlafaxin, klorpromazin, metylfenidat och reserpin.

Efter appliceringen av Brymont 2 mg/ml ögondroppar, lösning observerades en kliniskt obetydlig sänkning av blodtrycket hos vissa patienter. Försiktighet rekommenderas när läkemedel som blodtryckssänkande och/eller hjärtglykosider används samtidigt med Brymont 2 mg/ml ögondroppar, lösning.

Försiktighet bör iakttas vid insättning av (eller dosändring av) samtidig systemisk behandling med läkemedel som kan interagera med alfa-adrenerga agonister (oberoende av läkemedelsform) eller påverka effekten av sådana medel, d.v.s. agonister eller antagonister till adrenerga receptorer (t.ex. isoprenalin och prazosin).

Graviditet

Kategori B:3.

Säkerheten vid användning till gravida kvinnor har inte fastställts. I djurstudier orsakade brimonidintartrat inga fosterskador. Hos kaniner har brimonidintartrat, vid plasmanivåer som var högre än de som erhålls vid behandling på människor, visats orsaka ökad preimplantatorisk förlust och postnatal tillväxthämning. Brymont 2 mg/ml ögondroppar, lösning ska användas under graviditet endast då potentiella fördelar för patienten överväger potentiella risker för fostret.

Amning

Grupp IVa.

Det är okänt om brimonidin utsöndras i bröstmjölk. Sammensättningen utsöndras i mjölken hos lakterande råttor. Brymont 2 mg/ml ögondroppar, lösning får inte användas av kvinnor som ammar spädbarn.

Trafik

Brymont 2 mg/ml ögondroppar, lösning kan orsaka trötthet och/eller dåsighet, vilket kan försämra förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Brymont 2 mg/ml ögondroppar, lösning kan orsaka dimsyn och/eller synförändringar, vilket kan försämra förmågan att framföra fordon och använda maskiner, i synnerhet på natten och vid reducerad belysning. Patienten ska vänta med att köra bil eller använda maskiner tills dessa symtom har gått över.

Biverkningar

Pediatrisk population

I en tremånaders fas 3-studie på barn i åldern 2-7 år med glaukom, otillräckligt kontrollerat med betablockerare, rapporterades en hög prevalens av somnolens (55 %) med brimonidin som tilläggsbehandling. Hos 8 % av barnen var tillståndet allvarligt och ledde till att behandlingen avbröts hos 13 %. Förekomsten av somnolens minskade med stigande ålder och var lägst förekommande i åldersgruppen 7 år (25 %), men påverkades mer av vikt och förekom oftare hos barn som vägde 20 kg (63 %) jämfört med barn som vägde > 20 kg (25 %) (se Varningar och försiktighet).

De vanligaste rapporterade biverkningarna är muntorrhet, okulär hyperemi och brännande/svidande känsla som uppstår hos 22 till 25 % av patienterna. Dessa biverkningar är vanligtvis övergående och sällan så pass allvarliga att behandlingen måste utsättas.

Symtom på allergiska ögonreaktioner sågs hos 12,7 % av patienterna (och orsakade utsättande av behandling hos 11,5 % av patienterna) i kliniska prövningar. Reaktionen uppkom efter 3 till 9 månaders behandling hos majoriteten av patienterna.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Följande terminologi har använts för att klassificera förekomsten av biverkningar: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Hjärtat

Mindre vanliga: palpitationer/arytmier (inklusive bradykardi och takykardi)

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: huvudvärk, dåsighet

Vanliga: yrsel, smakförändringar

Mycket sällsynta: svimning

Ögon

Mycket vanliga:

- ögonirritation som omfattar allergiska reaktioner (hyperemi, brännande och svidande känsla, klåda, främmandekroppskänsla, konjunktivala folliklar)
- dimsyn

Vanliga:

- lokal irritation (hyperemi och ödem i ögonlock, blefarit, konjunktivalt ödem och sekretion, ögonvärk och tårbildning)
- fotofobi
- korneaerosion och missfärgning
- torra ögon
- konjunktival blekhet
- synförändringar
- konjunktivit

Mycket sällsynta:

- irit (anterior uveit)
- mios

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: övre luftvägssymtom

Mindre vanliga: torrhet i nässlemhinnan

Sällsynta: dyspné

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: muntorrhet

Vanliga: gastrointestinala symtom

Blodkärl

Mycket sällsynta: hypertension, hypotension

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: trötthet

Vanliga: asteni

Immunsystemet

Mindre vanliga: systemiska allergiska reaktioner

Psykiska störningar

Mindre vanliga: depression

Mycket sällsynta: sömnlöshet

I fall där brimonidin har använts som en del av läkemedelsbehandlingen av kongenitalt glaukom har symtom på brimonidinöverdos såsom medvetlöshet, hypotension, hypotoni, bradykardi, hypotermi, cyanos och apné rapporterats hos nyfödda och spädbarn som behandlats med brimonidin (se Kontraindikationer).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Oftalmisk överdos

Pediatrik population

Symtom av brimonidinöverdos (som omfattar medvetlöshet, hypotension, hypotoni, bradykardi, hypotermi, cyanos och apné) rapporterats hos nyfödda och spädbarn som behandlats med Brymont 2 mg/ml ögondroppar, lösning som en del av läkemedelsbehandlingen mot kongenitalt glaukom.

Det har inte förekommit någon överdos genom administrering i ögat hos vuxna.
Systemisk överdos från oavsiktligt intag:

Pediatrik population

Rapporter om allvarliga biverkningar efter att barn oavsiktligt intagit brimonidin har publicerats eller rapporterats till Allergan. Patienterna drabbades av symtom på CNS-depression, vanligtvis tillfällig koma eller låg medvetandenivå, hypotoni, bradykardi, hypotermi och apné, vilket krävde intensivvård samt

intubering om det var indicerat. Alla försökspersoner rapporterades ha återhämtat sig helt, vanligtvis inom 6–24 timmar.

Två fall av biverkningar följt av oavsiktligt intag på 9–10 droppar brimonidin hos vuxna försökspersoner har observerats. Försökspersonerna upplevde en hypotoniepisod som i ett fall följdes av en ny hypertoniepisod cirka 8 timmar efter intaget. Båda försökspersonerna rapporterades ha återhämtat sig helt inom 24 timmar. Inga biverkningar observerades hos en tredje försöksperson som också intog en okänd mängd Brymont 2 mg/ml ögondroppar, lösning.

Orala överdoser av andra alfa-2-agonister har rapporterats orsaka symptom såsom hypotension, asteni, kräkningar, letargi, sederig, bradykardi, arytmier, mios, apné, hypotoni, hypotermi, respiratorisk depression och krampanfall.

Farmakodynamik

Brimonidin är en adrenerg alfa-2-receptoragonist som är 1 000 gånger mer selektiv med avseende på alfa-2-adrenoceptorn än på alfa-1-adrenoceptorn. Denna selektivitet gör att ingen mydriasis uppstår och att ingen vasokonstriktion ses i mikrokärlen i humana retinatransplantat.

Lokal administrering av brimonidintartrat sänker det intraokulära trycket (IOP) hos människor med minimal effekt på kardiovaskulära eller pulmonella funktioner.

Begränsade data från behandling av patienter med bronkialastma visar inte på några biverkningar.

Brymont 2 mg/ml ögondroppar, lösning har en snabbt insättande verkan, med maximal trycksänkande effekt i ögat två timmar efter administrering. I två ettårsstudier sänkte Brymont 2 mg/ml ögondroppar, lösning det intraokulära trycket med i genomsnitt cirka 4–6 mmHg.

Fluorofotometristudier på djur och människa visar att brimonidintartrat har en dubbel verkningsmekanism. Brymont 2 mg/ml ögondroppar, lösning anses kunna sänka det intraokulära trycket genom att minska bildning och öka uveoskleralt utflöde av kammarvatten.

Kliniska prövningar visar att Brymont 2 mg/ml ögondroppar, lösning är effektiva i kombination med lokala betablockerare. Korttidsstudier visar även att Brymont 2 mg/ml ögondroppar, lösning har en kliniskt relevant additiv effekt i kombination med travoprost (6 veckor) och latanoprost (3 månader).

Farmakokinetik

Absorption

Efter oral administrering till människa absorberas brimonidin väl.

Efter administrering i ögat med en 0,2 % lösning två gånger dagligen i 10 dagar var plasmakoncentrationerna låga (genomsnittligt C_{max} var 0,06 ng/ml). Det fanns en viss liten ackumulering i blodet efter flera instillationer (två gånger dagligen i 10 dagar). Ytan under kurvan för plasmakoncentration mot tid under 12 timmar vid steady state (AUC_{0-12h}) var 0,31 ng·timme/ml jämfört med 0,23 ng·timme/ml efter den första dosen. Den genomsnittliga skenbara halveringstiden i systemcirkulationen var cirka 3 timmar hos människa efter lokal dosering.

Distribution

Plasmaproteinbindningen av brimonidin efter lokal administrering till människa är cirka 29 %.

Brimonidin binds reversibelt till melanin i ögonvävnad, *in vitro* och *in vivo*. Efter två veckors okulär instillation var koncentrationerna av brimonidin i iris, ögats ciliarkropp och åderhinna/näthinna 3 till 17 gånger högre än efter en engångsdos. Ackumulation sker inte vid avsaknad av melanin.

Signifikansen av melaninbindningen hos människa är oklar. Inga signifikanta okulära biverkningar sågs dock vid biomikroskopisk undersökning av ögon hos patienter som behandlats med Brymont 2 mg/ml ögondroppar, lösning i upp till ett år. Inte heller sågs någon signifikant okulär toxicitet i en ettårs säkerhetsstudie på apa som fick cirka fyra gånger den rekommenderade dosen av brimonidintartrat.

Eliminering

Efter oral administrering till människa elimineras brimonidin snabbt. Större delen av dosen (cirka 75 %) utsöndrades som metaboliter i urinen inom fem dygn; ingen oförändrad substans sågs i urin. *In vitro*-studier med lever från djur och människa indikerar att metabolismen till stor del medieras av aldehydoxidase och cytokrom P450. Följaktligen tycks den systemiska elimineringen ske främst via levermetabolism.

Linjäritet/icke-linjäritet

Ingen stor avvikelse från dosproportionaliteten för plasma C_{max} och AUC observerades efter en lokal engångsdos på 0,08 %, 0,2 % och 0,5 %.

C_{max} , AUC och skenbar halveringstid för brimonidin hos äldre (65 år och äldre) liknar de hos yngre vuxna efter en engångsdos, vilket tyder på att dess systemiska absorption och eliminering inte påverkas av ålder. Utifrån data från en klinisk tremånadersstudie som omfattade äldre patienter var systemisk exponering av brimonidin mycket liten.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Innehåll

En ml lösning innehåller 2,0 mg brimonidintartrat som motsvarar 1,3 mg brimonidin, 0,05 mg bensalkoniumklorid, polyvinylalkohol, natriumklorid, natriumcitrat, citronsyramonohydrat, vatten för injektionsvätskor, saltsyra för pH-justering eller natriumhydroxid för pH-justering.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för brimonidin är framtagen av företaget Novartis för SIMBRINZA

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av brimonidin kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att brimonidin är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Det kan inte uteslutas att brimonidin kan bioackumuleras, då data saknas.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot 2.2 \text{ kg} \cdot 100$$

$$PEC = 0.00033 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 2.2 kg (total sold amount API in Sweden in year 2016, data from QuintilesIMS).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae: no data available

Crustacean (Daphnia magna): no data available

Fish: no data available

Other ecotoxicity data: No data available

PNEC derivation:

No PNEC can be calculated since there is no environmental toxicity data available

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

Calculation of a risk ratio is not possible, due to the lack of environmental toxicity data. Therefore, the following phrase is used: "Risk of environmental impact of brimonidin cannot be excluded, since no ecotoxicity data are available."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability: no data available

Justification of chosen degradation phrase:

As no data on biological degradation is available the following phrase is used: 'The potential for persistence of brimonidin cannot be excluded, due to lack of data.'

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

No data available

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

As no information on the octanol-water partition coefficient is available, the following statement is used for fluorescein: 'The potential for bioaccumulation of brimonidin cannot be excluded, due to lack of data.'

Excretion (metabolism)

Following administration of brimonidine tartrate gel (1 g of gel containing 5 mg of brimonidine tartrate applied to the entire face) once daily for 29 days in patients with erythema associated with rosacea, peak plasma concentration and area under the concentration-time curve (AUC) were 40 and 20%, respectively, those observed following administration of brimonidine tartrate 0.2% ophthalmic solution (1 drop in each eye every 8 hours for 24 hours). Mean peak plasma concentration and AUC were highest on day 15 in patients receiving brimonidine gel. Systemic exposure was slightly lower on day 29, indicating no further drug accumulation with brimonidine gel application.

Brimonidine is extensively metabolized by the liver.¹ Urinary excretion is the major route of elimination of brimonidine and its metabolites (Medicines Complete 2017).

References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm
- MedicinesComplete © 2017 Royal Pharmaceutical Society. AHFS Drug Information.
<https://www.medicinescomplete.com/mc/ahfs/current/a315044.htm?q=brimonidine&t=search&ss=text&t>

Hållbarhet, förvaring och hantering

Öppnad förpackning: Använd inom 28 dagar.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara flaskan i ytterförpackningen för att skydda mot ljus.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Ögondroppar, lösning 2 mg/ml Klar, grön gul till ljust grön gul lösning

5 milliliter flaska, 82:81, F

3 x 5 milliliter flaska, 141:49, F