

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Brimonidin Bluefish 2 mg/ml ögondroppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 2,0 mg brimonidintartrat, motsvarande 1,3 mg brimonidin.

Hjälpämne med känd effekt: Innehåller bensalkoniumklorid 0,05 mg/ml
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning

Klar, lätt grön-gul lösning, pH 5,5-6,5 och osmolaritet 275-350 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reduktion av förhöjt intraokulärt tryck hos patienter med glaukom med öppen kammarvinkel eller okulär hypertension.

- Som monoterapi till patienter hos vilka behandling med lokala beta-receptorblockerare är kontraindicerad.
- Som tilläggsbehandling till andra läkemedel som sänker det intraokulära trycket när det intraokulära trycket inte kan kontrolleras adekvat med enbart ett läkemedel (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad dosering till vuxna (inklusive äldre)

Rekommenderad dos är en droppe Brimonidin Bluefish i det angripna ögat/ögonen 2 gånger dagligen, med ca 12 timmars mellanrum. Ingen dosjustering krävs vid behandling av äldre patienter.

Administreringssätt

Som med alla ögondroppar, för att minska risken för systemabsorption, rekommenderas att man komprimerar tårkanalen vid mediala cantus (punktal ocklusion) under 1 minut. Detta utförs omedelbart efter indroppandet av varje droppe. Detta kan resultera i en minskning av systemiska biverkningar och en ökning av lokal aktivitet. För att undvika kontaminering av ögat eller ögondropparna ska flaskans spets inte tillåtas komma i kontakt med någon yta.

Vid kombinationsbehandling med andra ögonläkemedel bör preparaten ges med 5-15 minuters mellanrum.

Användning vid nedsatt njur- och leverfunktion

Brimonidin Bluefish har inte studerats hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatriisk population

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

Brimonidin Bluefish rekommenderas inte till barn under 12 år och är kontraindicerat till nyfödda och småbarn (under 2 år) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.9). Det är känt att allvarliga biverkningar kan förekomma hos nyfödda. Säkerhet och effekt av Brimonidin Bluefish har inte fastställts hos barn i åldern 2 till 12 år.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Nyfödda och småbarn (under 2 års ålder) (se avsnitt 4.8).
- Patienter som står på MAO (monoaminoxidas)-hämmare och patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel som påverkar den noradrenerga transmissionen (t.ex. tricykliska antidepressiva läkemedel och mianserin).

4.4 Varningar och försiktighet

Hjärtat

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

Ögon

Hos vissa patienter i de kliniska prövningarna (12,7%) sågs en typ av allergisk ögonreaktion vid behandling med brimonidin (se 4.8 för ytterligare information). Vid allergiska reaktioner skall behandlingen med Brimonidin Bluefish avbrytas.

Fördröjd överkänslighetsreaktion i ögonen har rapporterats vid användning av brimonidin. Några av dessa kan kopplas samman med förhöjt intraokulärt tryck.

Blodkär

Brimonidin Bluefish bör användas med försiktighet hos patienter med depression, cerebrovaskulär insufficiens eller hjärtinsufficiens, Raynauds fenomen, ortostatisk hypotension eller tromboangitis obliterans.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Eftersom Brimonidin Bluefish ej studerats hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion bör försiktighet iaktas vid behandling av dessa patientgrupper.

Brimonidin Bluefish innehåller bensalkoniumklorid.

Detta läkemedel innehåller 0,05 mg bensalkoniumklorid per ml.

Bensalkoniumklorid kan tas upp av mjuka kontaktlinser och kan missfärga kontaktlinserna. Patienter bör instrueras att ta ut kontaktlinser innan användning av detta läkemedel och vänta minst 15 minuter innan kontaktlinserna sätts in igen. Bensalkoniumklorid kan vara irriterande för ögon, särskilt vid torra ögon eller problem med hornhinnan. Ska användas med försiktighet hos patienter med torra ögon och hos patienter med skadad hornhinna. Patienter ska monitoreras vid längre tids användning av läkemedlet.

Pediatriisk population

Barn över 2 år, särskilt de som är i åldern 2-7 och/eller väger ≤ 20 kg bör behandlas med försiktighet och monitoreras noggrant på grund av den höga förekomsten och svårighetsgraden av somnolens (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Brimonidin Bluefish är kontraindicerat hos patienter som står på MAO (monoaminoxidas)-hämmare och patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel som påverkar den noradrenerga transmissionen (t.ex. tricykliska antidepressiva läkemedel och mianserin), (se avsnitt 4.3).

Inga formella interaktionsstudier har gjorts. Möjligheten att det finns en additiv eller potentiell effekt tillsammans med CNS-depressiva medel (alkohol, barbiturater, opiater, sedativa eller anestetika) bör observeras.

Det finns ingen information angående nivåer av cirkulerande katekolaminer efter tillförsel av brimonidin. Försiktighet tillråds dock till patienter som behandlas med läkemedel som kan påverka metabolismen och upptaget av cirkulerande aminer, t.ex. klorpromazin, metylfenidat och reserpin.

Efter administrering av brimonidin sågs hos vissa patienter sänkning av blodtrycket som saknar klinisk betydelse. Försiktighet tillråds när Brimonidin Bluefish används tillsammans med blodtryckssänkande medel och/eller hjärtglykosider.

Försiktighet bör iakttas vid insättning av (eller dosändring för) samtidig systembehandling med läkemedel som kan interagera med alfa-receptoragonister (oberoende av läkemedelsform) eller påverka effekten av sådana medel, t.ex. agonister eller antagonister till adrenerga receptorer (t.ex. isoprenalin, prazosin).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten vid användning hos gravida kvinnor har ej fastställts. I djurstudier sågs inga teratogena effekter av brimonidintartrat. Hos kaniner har brimonidintartrat, vid plasmakoncentrationer som var högre än de som erhålls vid användning hos människa, visats ge minskat antal implantationer och postnatal tillväxthämning. Brimonidin Bluefish bör användas under graviditet endast om potentiella fördelar för modern överväger potentiella risker för fostret. För att reducera den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Amning

Det är okänt om brimonidin passerar över i human modersmjölk. Substansen utsöndras i bröstmjölk hos råttor. Brimonidin Bluefish skall inte användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Brimonidin Bluefish kan ge trötthet och/eller dåsighet, som kan försämra förmågan att köra bil eller använda maskiner. Brimonidin Bluefish kan orsaka dimsyn och/eller synförändringar som kan försämra förmågan att framföra fordon eller använda maskiner speciellt på natten eller vid reducerad belysning. Patienten bör vänta med att köra bil eller använda maskiner tills symptomen har gått över.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är muntorrhet, okulär hyperemi och en brännande/stickande känsla och ses hos 22 – 25 % av patienterna. Dessa biverkningar är vanligtvis övergående och vanligtvis inte av svårare grad som kräver utsättande av terapi.

Symtom på allergiska ögonreaktioner sågs hos 12,7 % av patienterna (och orsakade utsättande av terapi hos 11,5%) i de kliniska prövningarna. Hos flertalet av patienterna uppkom reaktionen efter 3 till 9 månaders behandling.

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar i sjunkande allvarlighetsgrad. Följande terminologi har använts för att klassificera förekomsten av biverkningar:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)
Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Hjärtat

Mindre vanliga:

- hjärklappning/arytmier (inkl. bradykardi och takykardi)

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga:

- huvudvärk
- sömnighet

Vanliga:

- yrsel
- smakförändringar

Mycket sällsynta:

- synkope

Ögon

Mycket vanliga:

- ögonirritation (hyperemi, brännande/stickande känsla, klåda i ögat/ögonen, "främmande kropps"-känsla, conjunctivitis follicularis).
- dimsyn
- allergisk blefarit, allergisk blefarokonjunktivit, allergisk konjunktivit, allergisk reaktion i ögonen och follikulär konjunktivit

Vanliga:

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

Mycket sällsynta:

- irit
- mios

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Vanliga:

- övre luftvägssymtom

Mindre vanliga:

- torrhet i näslemhinnan

Sällsynta:

- dyspné

Magtarmkanalen

Mycket vanliga:

- muntorrhet

Vanliga:

- gastrointestinala symtom

Blodkärl

Mycket sällsynta:

- hypertension, hypotension

Allmänna symtom

Mycket vanliga:

- trötthet

Vanliga:

- asteni

Immunsystemet

Mindre vanliga:

- allergiska systemreaktioner

Psykiska störningar

Mindre vanliga:

- depression

Mycket sällsynta:

- sömnlöshet

Följande biverkningar har identifierats vid användning i klinisk praxis efter marknadsintroduktion av brimonidin. Eftersom de rapporterats spontant av en population av okänd storlek kan inte frekvens beräknas.

Ingen känd frekvens:

Ögon

- iridocyklit (anterior uveitis)
- ögonlocksklåda

Hud och subkutan vävnad

- hudreaktioner som inkluderar erytem, ansiktsödem, klåda, utslag och vasodilatation

Pediatrisk population

I fall där brimonidin har använts som en del av behandlingen av kongenitalt glaukom, har symptom på brimonidinöverdos såsom medvetlöshet, letargi, somnolens, hypotension, hypotoni, bradykardi, hypotermi, cyanos, pallor, andningsdepression och apné rapporterats hos nyfödda och småbarn som har fått brimonidin (se avsnitt 4.3).

I en 3-månaders fas 3 studie med 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 detta allvarligt och ledde i 13% av fallen till att behandlingen avbröts. Förekomsten av somnolens minskade med ökande ålder och var lägst i åldersgruppen 7 år (25%), men var mer beroende av vikt, och förekom oftare hos barn som vägde ≤ 20 kg (63%) jämfört med de som vägde > 20 kg (25%) (se avsnitt 4.4).

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Överdosering i ögat/ögonen (vuxna):

I förekommande fall var de rapporterade fallen i allmänhet redan nämnda som biverkningar.

Överdoser vid oavsiktligt peroralt intag (vuxna):

Det finns mycket begränsad information om oavsiktligt intag av brimonidin hos vuxna. Hittills är hypotension den enda biverkningen som rapporterats. Efter den hypotensiva episoden följde s.k. rebound hypertension.

Behandling av peroral överdosering inkluderar stödjande och symtomatisk behandling; patientens luftvägar ska hållas fria.

Perorala överdoser av andra alfa-2-agonister har rapporterats ge symptom såsom blodtrycksfall, asteni, kräkning, letargi, sedering, bradykardi, arytmier, mios, apné, hypotoni, hypotermi, andningsdepression och kramper.

Pediatrisk population

Fall av allvarliga biverkningar efter oavsiktligt peroralt intag av brimonidin hos pediatriska patienter har publicerats eller rapporterats. Patienterna drabbades av symptom på CNS-depression, typisk tillfällig koma eller låg medvetandenivå, letargi, somnolens, hypotoni, bradykardi, hypotermi pallor, andningsdepression och apné och behövde läggas in på intensivvårdsavdelning och intuberas om det var indicerat. Alla patienterna rapporterades ha tillfrisknat fullt, vanligtvis inom 6 till 24 timmar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Sympatomimetika vid glaukom, ATC-kod: S01EA05

Brimonidin är en alfa-2-receptoragonist som är 1 000 gånger mer selektiv med avseende på alfa-2-receptorn än på alfa-1-receptorn. Selektiviteten gör att preparatet inte ger upphov till mydriasis och att ingen vasokonstriktion sågs i mikrokärnen i humana retinatransplantat i djurmodeller.

Lokal administrering av brimonidintartrat minskar det intraokulära trycket hos människa med minimala effekter på kardiovaskulära och pulmonella funktioner.

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

Brimonidin har snabbt insättande effekt med maximal trycksänkande effekt i ögat två timmar efter given dos. I två ettårsstudier minskade brimonidin det intraokulära trycket med i genomsnitt ca 4-6 mmHg.

Fluorofotometriska studier på djur och människa tyder på att brimonidintartrat har en dubbel verkningsmekanism. Brimonidin anses minska det intraokulära trycket genom att minska bildningen och öka avflödet av kammarvatten.

Kliniska studier visar att brimonidin är effektivt i kombination med lokala beta-receptorblockerare. Korttidsstudier tyder även på att brimonidin har en kliniskt relevant tilläggseffekt i kombination med travoprost (6 veckor) och latanoprost (3 månader).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter okulär instillation av en 0,2% lösning två gånger dagligen under 10 dagar var plasmakoncentrationerna låga (genomsnittligt C_{max} var 0,06 ng/ml). En viss liten ackumulering sågs i blod efter upprepade instillation (2 gånger dagligen under 10 dagar). $AUC_{0-12 \text{ timmar}}$ (ytan under plasmakoncentration-tidkurvan) var 0,31 ng x hr/ml, jämfört med 0,23 ng x hr/ml efter den första dosen. Den genomsnittliga skenbara halveringstiden i systemcirkulationen var ca 3 timmar efter lokal administrering.

Distribution

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

Brimonidin binds reversibelt till melanin i ögonvävnad, *in vitro* och *in vivo*. Efter okulär instillation under två veckor var koncentrationerna av brimonidin i iris, ögats ciliarkropp och i åder/näthinna 3-17 gånger högre än efter en engångsdos. Ackumulering sker endast i närvaro av melanin.

Signifikansen av melaninbindningen är oklar hos människa. Inga signifikanta ögonbiverkningar sågs dock vid biomikroskopisk undersökning av ögon hos patienter som behandlats med brimonidin i upp till ett år. Ej heller sågs någon signifikant ögonpåverkan i en ettårs säkerhetsstudie på apa som erhöll ca fyra gånger den rekommenderade dosen av brimonidintartrat.

Eliminering

Efter oral administrering till människa absorberas brimonidin väl och utsöndras snabbt. Huvuddelen av dosen (ca 75%) utsöndras som metaboliter i urinen inom fem dygn; ingen oförändrad substans sågs i urin. *In vitro*-studier med lever från djur och människa tyder på att metabolismen till stor del medieras av aldehydoxidaser och cytokrom P450. Systemeliminationen tycks således huvudsakligen ske via levermetabolism.

Linjäritet/icke-linjäritet

C_{max} och AUC ökade i stort sett linjärt efter engångsdoser i ögat på 0,08%, 0,2% och 0,5%.

Äldre

C_{max} , AUC och skenbar halveringstid för brimonidin är likvärdiga hos äldre individer (>65 år) och yngre vuxna efter en engångsdos, vilket tyder på att systemabsorptionen och utsöndringen inte påverkas av åldersfaktorn.

Baserat på data från en klinisk 3-månadersstudie, där äldre patienter ingick, var systemexponeringen för brimonidin mycket liten.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumklorid
Poly(vinylalkohol)
Natriumklorid
Natriumcitrat
Citronsyramonohydrat
Saltsyra (för pH-reglering)
Natriumhydroxid (för pH-reglering)
Vatten, renat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Hållbarhet i öppnad förpackning: 28 dagar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit 5 ml droppflaska i LDPE med transparent dropp-pip i LDPE och skruvlock i vit HDPE.

Förpackningar om 1x5 ml flaska, 3x5 ml och 6x5 ml flaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bluefish Pharmaceuticals AB
Box 49013
100 28 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

53775

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2016-11-11/2021-10-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-03-14