

## 7.2 Część VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Britisan, przeznaczone do publicznej wiadomości

### 7.2.1 Część VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Jaskra to termin opisujący grupę chorób oczu o różnorodnej etiologii i spowodowanych wieloma czynnikami. Jaskrę charakteryzuje uszkodzenie nerwu wzrokowego (w oku) na skutek wysokiego ciśnienia w gałce ocznej wraz z neuropatią nerwu wzrokowego związaną z tym nadciśnieniem. Nie jest to pojedyncza jednostka chorobowa i czasami w jej określeniu używa się liczby mnogiej. Wszystkie postacie jaskry mogą nasilać się, prowadząc do utraty wzroku (1). Jaskra jest drugą pod względem częstości przyczyną utraty wzroku na świecie. Szacuje się, że wzrok z jej powodu utraciło od 5,2 do 6,7 miliona ludzi, co stanowi około 10% całkowitej liczby dotkniętych chorobą osób (2). Przewiduje się, że do 2020 roku liczby te zwiększą się do wartości od 8 do 11,2 miliona. Jaskra z otwartym kątem jest najbardziej rozpowszechniona w Afryce, zaś jaskra z zamkniętym kątem występuje najczęściej u Inuitów (3). Najczęściej występujące postacie jaskry mają związek z wiekiem, ale mogą być także spowodowane długotrwałym stosowaniem kortykosteroidów, wysokim ciśnieniem tętniczym, cukrzycą i paleniem tytoniu.

### 7.2.2 Część VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Postęp wczesnie wykrytej jaskry można spowolnić stosując leki i (lub) zabieg chirurgiczny. Skutkiem braku leczenia może być utrata wzroku. Najważniejszym czynnikiem ryzyka, który należy leczyć w celu opóźnienia rozwoju jaskry, jest wysokie ciśnienie w oku. Leczenie polega na podawaniu jednego leku (monoterapia) lub dwóch albo więcej leków (leczenie skojarzone). Brymonidyna z tymololem to przykład leczenia skojarzonego, w którym oba leki zmniejszają wysokie ciśnienie w gałce ocznej poprzez zmniejszenie wytwarzania płynu (produkowanego w gałce ocznej w warunkach prawidłowych) i poprawy jego usuwania. Monoterapia nie zapewnia dostatecznego zmniejszenia ciśnienia w oku u wszystkich pacjentów. U pacjentów z jaskrą i wysokim ciśnieniem w oku często konieczne jest zastosowanie połączenia leków zmniejszających to ciśnienie. W trzech kontrolowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą wykazano, że brymonidyna z tymololem (podawane 2 razy na dobę) zapewnia znacząco klinicznie większe zmniejszenie średniego ciśnienia w gałce ocznej niż tymolol (podawany dwa razy na dobę) lub brymonidyna (podawana dwa lub trzy razy na dobę) stosowane jako osobne leki.

### 7.2.3 Część VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności brymonidyny z tymololem u dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do 17 lat), dlatego ich stosowanie w tej grupie wiekowej nie jest zalecane (ale nie jest przeciwwskazane). Nie badano stosowania brymonidyny z tymololem u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem. Nie ma też odpowiednich danych dotyczących stosowania leku złożonego zawierającego brymonidynę z tymololem u kobiet w ciąży. Nie wiadomo, czy brymonidyna przenika do mleka kobiecego, ale wiadomo, że przenika do mleka samic szczura w okresie laktacji.

### 7.2.4 Część VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

**Tabela 7-5 Istotne zidentyfikowane ryzyko**

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Stosowanie u noworodków i dzieci w wieku poniżej 2 lat	U noworodków i niemowląt (w wieku poniżej 2 lat), u których stosowano brymonidynę jako element leczenia wrodzonej jaskry, notowano objawy przedawkowania brymonidyny, takie jak utrata przytomności, senność, niskie ciśnienie tętnicze lub zahamowanie czynności oddechowej.	Stosowanie brymonidyny z tymololem u dzieci w wieku poniżej 2 lat jest przeciwwskazane.

<p>Pacjenci przyjmujący jednocześnie niektóre leki (inhibitory monoaminooksydazy [IMAO], trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i mianserynę) (Stosowanie u pacjentów otrzymujących IMAO lub leki przeciwdepresyjne wpływające na neuroprzekaznictwo noradrenergiczne, tj. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i mianseryna)</p>	<p>Te leki mogą oddziaływać z brymonidyną i powodować wysokie ciśnienie tętnicze.</p>	<p>Stosowanie brymonidyny z tymololem jest przeciwwskazane u pacjentów stosujących jednocześnie pewne leki (inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i mianserynę). Pacjenci, którzy przyjmowali IMAO, powinni odczekać 14 dni po jego odstawieniu, zanim rozpoczną stosowanie brymonidyny z tymololem.</p>
<p>Senność u dzieci w wieku od 2 do 7 lat</p>	<p>Senność, jako działanie niepożądane, występuje średnio u 1-10% pacjentów. Częstość i nasilenie ospałości lub senności jest większa u dzieci.</p>	<p>U dzieci w wieku 2 lat i starszych, zwłaszcza w wieku od 2 do 7 lat i (lub) o masie ciała <math>\leq 20</math> kg, należy zachować ostrożność podczas leczenia i uważnie kontrolować ich stan ze względu na dużą częstość i nasilenie ospałości lub senności.</p>
<p>Zwiększenie ciśnienia w gałce ocznej (zwiększenie ciśnienia śródgałkowego)</p>	<p>Podczas stosowania do ok. 0,2% roztworu winianu brymonidyny notowano występowanie ocznych reakcji nadwrażliwości typu późnego, a niektóre z nich wiązały się ze zwiększeniem ciśnienia śródgałkowego.</p>	<p>U pacjentów z jakimkolwiek uczuleniem w wywiadzie należy ściśle kontrolować przebieg leczenia.</p>
<p>Pogorszenie przebiegu chorób serca</p>	<p>Podczas jednoczesnego stosowania tymololu i inhibitorów izoenzymu CYP2D6 (tj. chinidyna, fluoksetyna, paroksetyna) notowano zmniejszenie częstości akcji serca i depresję.</p>	<p>Brymonidyny z tymololem nie wolno stosować u pacjentów z chorobami serca, takimi jak bradykardia zatokowa, zespół chorego węzła zatokowego, blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy II° lub III° niewyrównany przez zastosowanie stymulatora serca, jawna niewydolność serca i wstrząs kardiogeny.</p> <p>U pacjentów z pewnymi chorobami serca (tj. choroba niedokrwienna serca, dławica Prinzmetala i niewydolność serca) i z niskim ciśnieniem tętniczym należy w sposób krytyczny ocenić możliwość leczenia beta-adrenolitykami i rozważyć zastosowanie innych</p>

		leków. Należy obserwować, czy u tych pacjentów nie występują objawy pogorszenia przebiegu choroby i działania niepożądane. Tak jak w przypadku doustnych leków beta-adrenolitycznych, jeśli konieczne jest przerwanie leczenia u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, należy stopniowo zmniejszać dawkę w celu uniknięcia zaburzeń rytmu serca, zawału serca lub nagłego zgonu.
Nasilenie poważnych zaburzeń przepływu krwi w rękach i nogach (Nasilenie ciężkich zaburzeń/chorób krążenia obwodowego)	Znaczące zaburzenia przepływu krwi mogą prowadzić do martwicy palców rąk i stóp.	Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami lub chorobami krążenia obwodowego (tj. ciężka postać choroby lub zespołu Raynauda).
Za niskie ciśnienie tętnicze (Niedociśnienie tętnicze/bradykardia, również w przebiegu znieczulenia w trakcie operacji oraz u leczonych dializami pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek)	Zgłaszano zbyt niskie ciśnienie tętnicze, występujące z nieznaną częstością. Tymolol stosowany u pacjentów przyjmujących doustne leki beta-adrenolityczne może nasilać ich działanie oraz wpływ na ciśnienie w gałce ocznej. Krople do oczu zawierające beta-adrenolityki mogą hamować działanie adrenaliny. Jednoczesne stosowanie kropli do oczu zawierających beta-adrenolityki i takich leków, jak doustne leki z grupy antagonistów wapnia, leki beta-adrenolityczne, leki przeciwararytmiczne (w tym amiodaron), glikozydy naparstnicy, parasympatykomimetyki lub guanetydyna, może spowodować niskie ciśnienie tętnicze i (lub) zwolnienie czynności serca. Zgłaszano również bardzo rzadkie (występujące rzadziej niż u 1 na 10 000 osób) przypadki niedociśnienia tętniczego po podaniu brymonidyny. Jednoczesne stosowanie beta-adrenolityku i leków znieczulających może zwiększyć ryzyko niskiego ciśnienia tętniczego.	Należy uważnie obserwować odpowiedź tych pacjentów na leczenie. Nie zaleca się stosowania dwóch rodzajów kropli do oczu zawierających beta-adrenolityki. Przed operacją należy powiedzieć anestezjologowi o stosowaniu tymololu. Należy zachować ostrożność, jeśli brymonidynę z tymololem stosuje się jednocześnie z lekami przeciwnadciśnieniowymi o działaniu ogólnym.
Choroby oczu, takie jak ścienienie rogówki (przedniej części oka), zapalenie rogówki,	Ścienienie rogówki, zapalenie rogówki, oddzielenie ciała szklistego notuje się u 1-10% pacjentów. Zapalenie tęczówki jest działaniem	Krople do oczu zawierające beta-adrenolityki mogą powodować suchość oczu. Należy zachować ostrożność

oddzielenie ciała szklanego od siatkówki i zapalenie tęczęwki (Zaburzenia oka [nadżerka rogówki, powierzchniowe punkcikowate zapalenie rogówki, oddzielenie ciała szklanego, zapalenie tęczęwki, zapalenie tęczęwki i ciała rzęskowego])	niepożądanym brymonidyny.	u pacjentów z chorobami rogówki.
Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami oddychania – w tym pacjentów z astmą lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie (Stosowanie u pacjentów z reaktywną chorobą dróg oddechowych, w tym z występującą obecnie lub w przeszłości astmą lub POChP)	Po podaniu niektórych okulistycznych leków beta-adrenolitycznych notowano reakcje ze strony układu oddechowego, w tym zgon spowodowany skurczem oskrzeli u pacjentów z astmą.	U pacjentów z lekką lub umiarkowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) brymonidynę z tymololem należy stosować ostrożnie i tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad możliwym ryzykiem.
Zaburzenia serca, w tym zaburzenia rytmu serca (niewyrównany przez zastosowanie stymulatora serca), ból w klatce piersiowej lub za niskie ciśnienie tętnicze (Choroby serca, w tym zaburzenia przewodzenia [niewyrównane przez zastosowanie stymulatora serca], niewydolność serca, dławica piersiowa lub niedociśnienie tętnicze	U pacjentów z chorobami serca i z niskim ciśnieniem tętniczym należy w sposób krytyczny ocenić możliwość leczenia beta-adrenolitykami i rozważyć zastosowanie innych leków. Należy obserwować, czy nie występują u nich objawy pogorszenia przebiegu tych chorób i działania niepożądane.	Tak jak w przypadku leków beta-adrenolitycznych do podawania ogólnego, jeśli konieczne jest przerwanie leczenia u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, należy stopniowo zmniejszać dawkę w celu uniknięcia zaburzeń rytmu serca, zawału serca lub nagłego zgonu.
Reakcje alergiczne dotyczące oka (powieki i błony śluzowej) (Oczne reakcje alergiczne [alergiczne zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie powiek])	U niektórych pacjentów stosowanie brymonidyny z tymololem w trakcie badań klinicznych powodowało oczne reakcje typu alergicznego (alergiczne zapalenie spojówek, alergiczne zapalenie powiek). Alergiczne zapalenie spojówek notowano u 5,2% pacjentów. Występowało ono zwykle po 3 do 9. miesiącach leczenia i było przyczyną przerwania leczenia u 3,1% pacjentów. Alergiczne zapalenie powiek zgłaszano niezbyt często (<1%). W razie wystąpienia reakcji	Chlorek benzalkoniowy, środek konserwujący zawarty w leku, może powodować podrażnienie oczu. Przed zakropleniem leku należy zdjąć soczewki kontaktowe i założyć je ponownie po co najmniej 15 minutach od podania leku. Wiadomo, że chlorek benzalkoniowy przebarwia miękkie soczewki kontaktowe. Należy unikać kontaktu leku z miękkimi soczewkami kontaktowymi.

	<p>alergicznym stosowanie brymonidyny z tymololem należy przerwać.</p> <p>Podczas stosowania do oka 0,2% roztworu winianu brymonidyny notowano występowanie ocznych reakcji nadwrażliwości typu późnego, a niektóre z nich wiązały się ze zwiększeniem ciśnienia śródgałkowego.</p>	
<p>Interakcje z lekami zapobiegającymi nieregularnej czynności serca (Interakcje z lekami przeciwoarytmicznymi)</p>	<p>Jednoczesne stosowanie okulistycznych beta-adrenolityków i doustnych antagonistów wapnia, leków beta-adrenolitycznych, leków przeciwoarytmicznych (w tym amiodaronu), glikozydów naporstnicy, parasympatykomimetyków lub guanetydyny, może spowodować wystąpienie niskiego ciśnienia tętniczego. Zgłaszano również bardzo rzadkie (rzadziej niż u 1 na 10 000 osób) przypadki niedociśnienia tętniczego po podaniu brymonidyny.</p>	<p>Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania brymonidyny z tymololem i leków przeciwnadciśnieniowych o działaniu ogólnym.</p>
<p>Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne</p>	<p>Podczas przyjmowania beta-adrenolityków u pacjentów z alergią w wywiadzie albo z ciężką reakcją alergiczną na różne alergeny w wywiadzie reakcja na ponowny kontakt z tymi alergenami może być nasiloną, może też nie być reakcji na zwykłą dawkę adrenaliny, stosowaną w leczeniu reakcji alergicznym. Podczas leczenia należy uważnie kontrolować stan pacjentów, u których w przeszłości wystąpiły uogólnione reakcje alergiczne. Nie ustalono jeszcze związku przyczynowego ze stosowaniem brymonidyny z tymololem.</p>	<p>Tak jak inne leki do stosowania miejscowego do oka, brymonidyna z tymololem mogą być wchłaniane układowo. Nie obserwowano zwiększenia wchłaniania ogólnego poszczególnych substancji czynnych. Ze względu na obecność składnika beta-adrenolitycznego (tymololu), po podaniu do oka mogą występować tego samego rodzaju sercowo-naczyniowe, płucne i inne działania niepożądane, co po ogólnym podaniu beta-adrenolityków. Ich częstość po miejscowym podaniu do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnym. Tak jak w przypadku wszystkich kropli do oczu, bezpośrednio po podaniu każdej kropli zaleca się uciskanie przez 2 minuty woreczka łzowego przy kącie przyśrodkowym szpary powiekowej (okluzja punktowa) w celu zmniejszenia ewentualnego wchłaniania leku do krążenia ogólnego. Takie działanie pozwala zmniejszyć</p>

ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych i zwiększyć miejscowe działanie leku.

**Tabela 7-6 Istotne potencjalne zagrożenia**

Ryzyko	Dostępne dane (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Zatrzymanie oddechu	Brymonidyny z tymololem nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi chorobami płuc. Po podaniu niektórych okulistycznych leków beta-adrenolitycznych notowano reakcje ze strony układu oddechowego, w tym zgon spowodowany skurczem oskrzeli u pacjentów z astmą. U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu lekkim lub umiarkowanym brymonidynę z tymololem należy stosować ostrożnie i tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad możliwym ryzykiem. Nie ustalono jeszcze związku przyczynowego ze stosowaniem brymonidyny z tymololem.
Możliwość niewykrycia małego stężenia cukru we krwi z powodu maskowania jego objawów (Maskowanie objawów ostrej hipoglikemii)	Leki beta-adrenolityczne należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka lub występującą w przeszłości spontaniczną hipoglikemią albo z chwiejną cukrzycą, gdyż mogą one maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe nagłego zmniejszenia stężenia cukru we krwi. Leki beta-adrenolityczne mogą nasilać hipoglikemizujące działanie leków przeciwcukrzycowych. Nie ustalono jeszcze związku przyczynowego ze stosowaniem brymonidyny z tymololem.
Możliwość niewykrycia nadczynności tarczycy z powodu maskowania jej objawów przedmiotowych i podmiotowych (Maskowanie objawów nadczynności tarczycy)	Beta-adrenolityki mogą maskować objawy przedmiotowe nadczynności tarczycy. Brymonidynę z tymololem należy stosować ostrożnie u pacjentów z nadmiarem kwasów w organizmie i z nieleczonym guzem chromochłonnym nadnerczy. Nie ustalono jeszcze związku przyczynowego ze stosowaniem brymonidyny z tymololem.
Rozdzielenie się dwóch warstw tkanki w oku (naczyniówki i twardówki) (Odwarstwienie naczyniówki po zabiegach filtracyjnych)	Podczas stosowania kropli do oczu zawierających tymolol, acetazolamid lub inne substancje czynne opisywano rozdzielenie się dwóch warstw tkanki w oku (naczyniówki i twardówki) po niektórych operacjach zaćmy. Nie ustalono jeszcze związku przyczynowego ze stosowaniem brymonidyny z tymololem.
Utrata pamięci (Niepamięć)	Podczas stosowania okulistycznych leków beta-adrenolitycznych obserwowano zaburzenia pamięci. Nie ustalono jeszcze związku przyczynowego ze stosowaniem brymonidyny z tymololem.
Zapalenie rogówki	Podczas stosowania okulistycznych leków beta-adrenolitycznych obserwowano zapalenie rogówki.

---

Nie ustalono jeszcze związku przyczynowego ze stosowaniem brymonidyny z tymololem.

---

**Tabela 7-7 Istotne brakujące informacje**

Ryzyko	Dostępne dane
Stosowanie u dzieci i młodzieży	Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności brymonidyny z tymololem u dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do 17 lat), dlatego nie należy ich stosować w tej grupie wiekowej.
Stosowanie u pacjentów z innym rodzajem jaskry (tzw. jaskrą z zamkniętym kątem)	Nie badano stosowania brymonidyny z tymololem u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem.
Stosowanie u pacjentów z chorobami nerek i wątroby	Nie badano stosowania brymonidyny z tymololem u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, dlatego podczas leczenia tych pacjentów należy zachować ostrożność.
Brak danych dotyczących stosowania leku u kobiet w ciąży i przenikania brymonidyny do mleka kobiecego (Stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią)	Brak wystarczających danych dotyczących stosowania brymonidyny z tymololem u kobiet w ciąży. Brymonidyny z tymololem nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Nie wiadomo, czy brymonidyna przenika do mleka kobiecego, ale przenika do mleka karmiących samic szczura.

**7.2.5 Część VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń**

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), w której zawarte są szczegółowe informacje przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych fachowych pracowników ochrony zdrowia, i dotyczące stosowania leku, zagrożeń i zaleceń w celu ich zminimalizowania. Skróconą wersję ChPL w potocznym języku stanowi ulotka dla pacjenta. Metody przedstawione w obu dokumentach uznaje się za rutynowe sposoby minimalizacji ryzyka.

Dla tego leku nie ma dodatkowych metod minimalizacji ryzyka.

**7.2.6 Część VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu**

Nie ma.

**7.2.7 Część VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzanych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym**

Nie dotyczy.

**Źródła:**

1. Robert J Casson, Glyn Chidlow, John PM Wood, Jonathan G. Crowston and Ivan Goldberg. Definition of glaucoma: clinical and experimental concepts, Article first published online: 5 APR 2012, DOI: 10.1111/j.1442-9071.2012.02773.x<sup>©</sup> 2012 The Authors. Clinical and Experimental Ophthalmology<sup>©</sup> 2012 Royal Australian and New Zealand College of Ophthalmologists

2. Fechtner RD, Harasymowycz P, Nixon DR, Vold SD, Zaman F, Williams JM, et al. Twelveweek, randomized, multicenter study comparing a fixed combination of brimonidine-timolol with timolol as therapy adjunctive to latanoprost. *Clin Ophthalmol* 2011;5:945-53. doi: 10.2147/OPHTH.S19999. Epub; %2011 Jul 8.:945-53.
3. *Can J Ophthalmol*. 2012 Jun;47(3):223-6. doi: 10.1016/j.jcjo.2012.02.003. Epidemiology of glaucoma: what's new? PMID: 22687296 [PubMed - indexed for MEDLINE]