

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Broftyal, 0,9 mg/mL, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL roztworu zawiera 0,9 mg bromfenaku (w postaci bromfenaku sodowego półtorawodnego). Jedna kropla zawiera około 28 mikrogramów bromfenaku.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy mL roztworu zawiera 50 mikrogramów benzalkoniowego chlorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór. Przezroczysty roztwór koloru żółtego.

pH: 8,1-8,5; osmolalność: 270-330 mOsmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Broftyal jest wskazany do leczenia pooperacyjnego zapalenia gałki ocznej po zabiegu usunięcia zaćmy u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku

Jedna kropla produktu Broftyal do leczonego oka (leczonych oczu) dwa razy na dobę, zaczynając od następnego dnia po operacji zaćmy i kontynuując przez pierwsze dwa tygodnie okresu pooperacyjnego.

Leczenie nie powinno przekraczać 2 tygodni, ponieważ nie są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa podczas dłuższego leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Nie badano podawania bromfenaku pacjentom z chorobami wątroby lub zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności bromfenaku u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie do oka.

W przypadku stosowania więcej niż jednego miejscowego okulistycznego produktu leczniczego należy je stosować w odstępach co najmniej 5 minut.

W celu zapobiegania zanieczyszczeniu kroplomierza i roztworu należy zwrócić uwagę, aby nie dotykać powieki, okolicy oka ani innych powierzchni końcówką kroplomierza butelki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na bromfenak lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

Stosowanie produktu Broftyal jest przeciwwskazane u pacjentów, u których kwas acetylosalicylowy lub inne produkty lecznicze o działaniu hamującym syntetazę prostaglandyn wywołują ataki astmy, pokrzywki lub ostrego nieżyty błony śluzowej nosa.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wszystkie stosowane miejscowo NLPZ mogą spowolnić lub opóźnić gojenie, podobnie jak stosowane miejscowo kortykosteroidy. Jednoczesne stosowanie NLPZ i miejscowych kortykosteroidów może potencjalnie nasilać zaburzenia gojenia.

Nadwrażliwość krzyżowa

Istnieje potencjalna możliwość nadwrażliwości krzyżowej na kwas acetylosalicylowy, pochodne kwasu fenylooctowego oraz inne NLPZ. Dlatego należy unikać leczenia osób, które wcześniej wykazywały nadwrażliwość na te produkty lecznicze (patrz punkt 4.3).

Osoby predysponowane

U pacjentów predysponowanych przewlekłe, miejscowe stosowanie NLPZ, w tym bromfenaku, może doprowadzić do uszkodzenia nabłonka, ścieńczenia rogówki, nadżerki rogówki, owrzodzenia rogówki lub perforacji rogówki. Zdarzenia te mogą zagrażać widzeniu. Pacjenci, u których stwierdzono uszkodzenie nabłonka rogówki, powinni natychmiast przerwać miejscowe stosowanie NLPZ. Należy uważnie monitorować stan ich rogówki. U pacjentów zagrożonych jednoczesne stosowanie kortykosteroidów z NLPZ do oczu może prowadzić do podwyższonego ryzyka niepożądanych zdarzeń związanych z rogówką.

Doświadczenia porejestracyjne

Doświadczenia porejestracyjne dotyczące stosowanych miejscowo NLPZ sugerują, że pacjenci po powikłanych operacjach okulistycznych, z odnerwieniem rogówki, uszkodzeniami nabłonka rogówki, cukrzycą oraz chorobami powierzchni oka, np. zespołem suchego oka, reumatoidalnym zapaleniem stawów lub po przebyciu w krótkim czasie powtórnych operacji oka mogą być bardziej narażeni na działania niepożądane ze strony rogówki, które mogą zagrażać widzeniu. U tych pacjentów miejscowe NLPZ należy stosować ostrożnie.

Donoszono, że okulistyczne NLPZ w połączeniu z operacją oka mogą powodować nasilone krwawienie z tkanek oka (w tym krwawienie do komory przedniej oka). Broftyal należy ostrożnie stosować u pacjentów z rozpoznanymi tendencjami do krwawień i pacjentów stosujących inne produkty lecznicze, które mogą wydłużać czas krwawienia.

W rzadkich przypadkach obserwowano, że po zaprzestaniu stosowania bromfenaku może nastąpić nasilenie reakcji zapalnej po operacji usunięcia zaćmy, np. w postaci obrzęku płamki żółtej.

Zakażenia gałki ocznej

Ostre zakażenie gałki ocznej może być maskowane podczas miejscowego stosowania produktów leczniczych o działaniu przeciwzapalnym.

Stosowanie soczewek kontaktowych

Ogólnie nie zaleca się noszenia soczewek kontaktowych w okresie pooperacyjnym po operacji zaćmy. Dlatego pacjentom należy odradzać noszenie soczewek kontaktowych podczas leczenia produktem Broftyal.

Substancje pomocnicze

Benzalkoniowy chlorek

Produkt leczniczy zawiera 0,00155 mg benzalkoniowego chlorku w każdej kropli, co odpowiada stężeniu 0,05 mg/mL.

Benzalkoniowy chlorek może być absorbowany przez miękkie soczewki kontaktowe i może zmieniać ich kolor. Należy zdjąć soczewki kontaktowe przed zastosowaniem tego produktu leczniczego i odczekać 15 minut przed ponownym założeniem soczewek.

Zgłaszano, że benzalkoniowy chlorek może powodować także podrażnienie oczu, objawy zespołu suchego oka lub może wpływać na film łzowy i powierzchnię rogówki.

Benzalkoniowy chlorek należy stosować ostrożnie u pacjentów z zespołem suchego oka lub z uszkodzeniami rogówki.

Pacjentów leczonych długotrwale należy kontrolować.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie zgłaszano żadnych interakcji z kroplami do oczu zawierającymi antybiotyki stosowanymi w połączeniu z zabiegiem chirurgicznym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania bromfenaku u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nawet jeśli ekspozycja ogólnoustrojowa jest bardzo niska po leczeniu produktem Broftyal nie wiadomo, czy ekspozycja ogólnoustrojowa na produkt Broftyal uzyskana po podaniu do oczu może być szkodliwa dla zarodka/płod. W pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy stosować produktu Broftyal, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. W przypadku stosowania, dawka powinna być jak najmniejsza, a czas trwania leczenia jak najkrótszy.

W trzecim trymestrze ciąży

ogólnoustrojowe stosowanie inhibitorów syntetazy prostaglandyn może wywołać szkodliwy wpływ na układ krążenia i oddechowy oraz nerki płodu. Pod koniec ciąży może wystąpić wydłużenie czasu krwawienia zarówno u matki, jak i dziecka, a poród może ulec opóźnieniu.

Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Broftyal w ostatnim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bromfenak lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie bromfenaku do mleka samic szczurów po doustnym podaniu bardzo dużych dawek (patrz punkt 5.3). Nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na bromfenak u kobiet karmiących piersią jest minimalna. Broftyal można stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu bromfenaku na płodność. Oprócz tego ekspozycja ogólnoustrojowa na bromfenak jest pomijalna. Z tego powodu nie jest konieczne wykonywanie testów ciążowych ani stosowanie antykoncepcji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po zakropleniu może wystąpić przejściowe niewyraźne widzenie. Pacjenci odczuwający pogorszenie ostrości wzroku po zakropleniu produktu nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do chwili ustąpienia tych objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Na podstawie dostępnych danych klinicznych ogółem u 3,4% pacjentów wystąpiło jedno lub więcej działań niepożądanych.

Najczęstszymi lub najważniejszymi reakcjami w połączonych badaniach były nieprawidłowe odczucia dotyczące oka (0,5%), nadżerki rogówki (łagodne lub umiarkowane) (0,4%), świąd oka (0,4%), ból oka (0,3%) i zaczerwienienie oka (0,3%). Działania niepożądane ze strony rogówki obserwowano tylko w populacji japońskiej. Działania niepożądane rzadko powodowały wycofanie się z badania. Ogółem 8 (0,8%) pacjentów przedwcześnie przerwało leczenie w ramach badania z powodu działań niepożądanych. W tej liczbie było 3 (0,3%) pacjentów z łagodną nadżerką rogówki, 2 (0,2%) pacjentów z obrzękiem powieki oraz po 1 (0,1%) pacjencie z nieprawidłowymi odczuciami dotyczącymi oka, obrzękiem rogówki lub świądem oka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane zaklasyfikowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działań niepożądanych są one wymienione od najcięższych do najłżejszych.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
--	----------	-----------------------

Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zmniejszenie ostrości wzroku Retinopatia krwotoczna Ubytek nabłonka rogówki** Nadżerka rogówki (łagodna lub umiarkowana) Zaburzenia nabłonka rogówki Obrzęk rogówki Wysięk siatkówkowy Ból oka Krwawienie z powieki Nieostre widzenie Światłowstręt Obrzęk powieki Wydzielina z oka Świąd oka Podrażnienie oka Zaczerwienienie oka Przekrwienie spojówki Nieprawidłowe odczucia dotyczące oka Dyskomfort oka
	Rzadko	Perforacja rogówki* Owrzodzenie rogówki* Nadżerka rogówki, ciężka* Rozmiękanie twardówki* Nacieki rogówki* Zaburzenia rogówki* Blizna rogówki*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Krwawienie z nosa Kaszel Wyciek z zatok obocznych nosa
	Rzadko	Astma*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Obrzęk twarzy

*Poważne doniesienia z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu, obejmujące ponad 20 milionów pacjentów

**Obserwowane po dawkowaniu cztery razy na dobę

Pacjenci, u których stwierdzono uszkodzenie nabłonka rogówki, powinni być poinformowani o tym, aby natychmiast przerwać stosowanie produktu Broftyal. Należy uważnie monitorować stan ich rogówki (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Po podawaniu cztery razy na dobę dwóch kropli roztworu o stężeniu 2 mg/mL przez okres do 28 dni nie odnotowano żadnych nieprawidłowych wyników badań ani działań niepożądanych o znaczeniu klinicznym. Przypadkowe podanie więcej niż jednej kropli nie powinno spowodować zwiększenia ekspozycji miejscowej, ponieważ nadmierna ilość zostanie wypłukana z oka z uwagi na ograniczoną pojemność worka spojówkowego.

Praktycznie nie istnieje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po przypadkowym przyjęciu doustnym. Przyjęcie 5 mL roztworu znajdującego się w butelce odpowiada doustnej dawce bromfenaku mniejszej niż 5 mg, która jest dawką 30-krotnie mniejszą od dobowej dawki bromfenaku w postaci doustnej, stosowanego wcześniej.

W razie przypadkowego spożycia produktu Broftyal należy przyjąć płyny w celu rozcieńczenia produktu leczniczego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne, Niesteroidowe leki przeciwzapalne, kod ATC: S01BC11.

Mechanizm działania

Bromfenak jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ), wykazującym działanie przeciwzapalne, prawdopodobnie z powodu zdolności do hamowania syntezy prostaglandyn przez hamowanie głównie cyklooksygenazy 2 (COX-2). Hamowanie cyklooksygenazy 1 (COX-1) zachodzi w bardzo małym stopniu.

W badaniach *in vitro* bromfenak hamował syntezę prostaglandyn w ciele rzęskowym tęczówki u królików. Wartości IC₅₀ były niższe dla bromfenaku (1,1 μM) niż dla indometacyny (4,2 μM) i pranoprofenu (11,9 μM). W eksperymentalnym modelu zapalenia błony naczyniowej oka u królików bromfenak w stężeniach 0,02%, 0,05%, 0,1% i 0,2% hamował niemal wszystkie przedmiotowe objawy zapalenia oka.

Skuteczność kliniczna

W celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej bromfenaku podawanego dwa razy na dobę w leczeniu pooperacyjnego zapalenia gałki ocznej u pacjentów poddawanych operacji usunięcia zaćmy przeprowadzono dwa wieloośrodkowe badania fazy II z doborem losowym, metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, w Japonii oraz dwa wieloośrodkowe badania fazy III z doborem losowym (2:1) i grupą kontrolną otrzymującą placebo, metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, w Stanach Zjednoczonych. W badaniach tych badana substancja była podawana po upływie około 24 godzin od operacji zaćmy, a następnie przez maksymalnie 14 dni. Efekty leczenia oceniano przez maksymalnie 29 dni.

Całkowite ustąpienie stanu zapalnego oka do 15 dnia badania nastąpiło u znacząco większego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej bromfenak (64,0%) niż w grupie otrzymującej placebo (43,3%) ($p < 0,0001$). W ciągu pierwszych 2 tygodni po zabiegu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (52%) występowało znacząco mniej komórek w komorze przedniej oka oraz przypadków przymglenia cieczy wodnistej (85,1% pacjentów z punktacją przymglenia ≤ 1). Różnica w tempie ustępowania stanu zapalnego zaznaczała się już w dniu 3.

W dużym badaniu klinicznym z dobrze dobraną grupą kontrolną, które przeprowadzono w Japonii, wykazano, że bromfenak jest równie skuteczny jak pranoprofen w kroplach do oczu.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań bromfenaku we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w pooperacyjnym stanie zapalnym oka (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bromfenak skutecznie przenika przez rogówkę pacjentów z zaćmą: pojedyncza dawka pozwalała na osiągnięcie średniego szczytowego stężenia w cieczy wodnistej wynoszącego 79 ± 68 ng/mL po upływie 150-180 minut od podania produktu. Stężenia utrzymywały się w cieczy wodnistej przez 12 godzin, a dające się zmierzyć stężenia utrzymywały się do 24 godzin w głównych tkankach gałki ocznej, w tym w siatkówce. Po zastosowaniu bromfenaku w postaci kropli do oczu dwa razy na dobę stężenia w osoczu nie były oznaczalne.

Dystrybucja

Bromfenak w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza. W badaniach *in vitro* 99,8% leku występowało w postaci związanej z białkami w ludzkim osoczu.

W badaniach *in vitro* nie obserwowano znaczącego biologicznie wiązania z melaniną.

Badania na królikach, w których zastosowano znakowany radiologicznie bromfenak, wykazały, że najwyższe stężenia po podaniu miejscowym obserwowano w rogówce, następnie w spojówce i cieczy wodnistej. W soczewce i ciele szklistym obserwowano tylko niskie stężenia.

Metabolizm

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że bromfenak jest metabolizowany głównie przez CYP2C9, który nie występuje ani w ciele rzęskowym żrenicy ani w siatkówce/naczyniówce, a aktywność tego enzymu w rogówce wynosi mniej niż 1% w porównaniu z jego aktywnością w wątrobie.

U pacjentów otrzymujących bromfenak doustnie głównym związkiem w osoczu jest niezmieniony związek macierzysty. Zidentyfikowano kilka skoniugowanych i nieskoniugowanych metabolitów, z których głównym metabolitem wydalonym z moczem jest cykliczny amid.

Eliminacja

Po podaniu bromfenaku do oka jego okres półtrwania w cieczy wodnistej wynosi 1,4 godziny, co wskazuje na bardzo szybką eliminację.

Po podaniu doustnym zdrowym ochotnikom bromfenaku znakowanego węglem C14 stwierdzono, że wydalanie z moczem stanowi główną drogę eliminacji znakowanego bromfenaku, stanowiąc około 82%, natomiast z kałem wydalane jest około 13% dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Jednak dawka 0,9 mg/kg mc./dobę podawana szczurom doustnie (900-krotność zalecanej dawki okulistycznej) wykazywała działanie letalne na zarodki i płody, powodowała zwiększoną śmiertelność nowo narodzonych szczurów i ograniczenie wzrostu w okresie poporodowym. U ciężarnych samic królików leczone doustnie dawką 7,5 mg/kg mc./dobę (7500-krotność zalecanej dawki okulistycznej) stwierdzono zwiększony wskaźnik poronień poimplantacyjnych (patrz punkt 4.6).

Badania na zwierzętach wykazały, że bromfenak jest wydzielany do mleka po podawaniu doustnym w dawkach wynoszących 2,35 mg/kg mc. (przekraczających 2350 razy zalecaną dawkę okulistyczną). Jednak po podaniu do oczu stężenia w osoczu były niewykrywalne (patrz punkt 5.2).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas borowy (E284)
Boraks (E285)
Sodu siarczyn (E221)
Tyloksapol
Powidon K-30 (E1201)
Benzalkoniowy chlorek, roztwór
Disodu edetynian (E385)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny 1M (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwania

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po pierwszym otwarciu butelki: 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowaniem bezpośrednim kropli do oczu w postaci roztworu jest biała butelka o pojemności 5 mL wykonana z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE), umieszczona w tekturowym pudełku. U góry butelki jest umieszczony biały kroplomierz z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE). Butelka jest zamykana białą nakrętką z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE)

W każdej butelce jest zawarte nie mniej niż 150 kropli.

Wielkość opakowania: 1 butelka zawierająca 5 mL roztworu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Verco S.A.
Skwer Kard. S. Wyszyńskiego 5, lok. 6U
01-015 Warszawa
Tel.: +48 22 811 41 61
e-mail: biuro@verco.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Numer pozwolenia:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO