CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Brofestill, 0,9 mg/mL, krople do oczu, roztwór w pojemniku jednodawkowym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL roztworu zawiera 0,9 mg bromfenaku (w postaci bromfenaku sodowego półtorawodnego).
Jedna kropla zawiera około 33 mikrogramów bromfenaku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór w pojemniku jednodawkowym
Przezroczysty, zielonkawo-żółty roztwór.
pH: 8,1-8,5;
osmolalność: 270-330 mOsmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku
Jedna kropla produktu Brofestill 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 produktu Brofestill pacjentom z chorobami wątroby lub zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania i 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 kroplomierzem 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 Brofestill jest przeciwwskazane u pacjentów, u których kwas acetylosalicylowy lub inne produkty lecznicze o działaniu hamującym syntetazę prostaglandyn wywołują ataki astmy, pokrzywki lub ostrego nieżytu 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). Brofestill 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 produktu Brofestill, może nastąpić nasilenie reakcji zapalnej, po operacji usunięcia zaćmy, np. w postaci obrzęku plamki 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 Brofestill.

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 antybiotyk 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 Brofestill nie wiadomo, czy ekspozycja ogólnoustrojowa na produkt Brofestill uzyskana po podaniu do oczu może być szkodliwa dla zarodka/płodu. W pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy stosować produktu Brofestill, 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 u dziecka, a poród może ulec opóźnieniu. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Brofestill w ostatnim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bromfenak lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. 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. Brofestill może być stosowany 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 obsługiwania maszyn

Brofestill ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 działanie niepożądane. 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: (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000) lub bardzo rzadko (<1/10 000). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania

działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

W tabeli poniżej opisano działania niepożądane uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Częstość występowania**	**Działania niepożądane**
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Ograniczenie 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
	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	Krwawienia z nosa Kaszel
	Rzadko	Astma*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu	Niezbyt często	Obrzęk twarzy

*Ciężkie, doniesienia o działaniach niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu bromfenaku w postaci kropli do oczu, które objęły 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 Brofestill. 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, 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 Brofestill 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) 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
Dwa wieloośrodkowe badania fazy II z doborem losowym przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby i metodą grup równoległych w Japonii, a dwa wieloośrodkowe badania fazy III z doborem losowym (2:1) i grupą kontrolną otrzymującą placebo przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby i metodą grup równoległych w Stanach Zjednoczonych w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej bromfenaku. Produkt podawano dwa razy na dobę w leczeniu pooperacyjnego stanu zapalnego u pacjentów poddawanych operacji zaćmy. 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 uchyla 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 zastosowania bromfenaku z postaci kropli do oczu. Stężenia utrzymywały się w cieczy wodnistej przez 12 godzin, a dające się zmierzyć stężenia - 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 źrenicy 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 wydalanym 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 C^{14} 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/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. Ciężarne samice królików leczone doustnie dawką 7,5 mg/kg/dobę (7500-krotność zalecanej dawki okulistycznej) wykazywały 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 (przekraczających 2350 razy zalecaną dawkę okulistyczną). Jednak po podaniu do oka stężenia w osoczu były niewykrywalne (patrz punkt 5.2).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas borowy
Boraks
Sodu siarczyn (E 221)
Tyloksapol
Powidon (K30)
Disodu edetynian
Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata
Po pierwszym otwarciu saszetki: 7 dni.
Po pierwszym otwarciu pojemnika jednodawkowego - użyć natychmiast

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.
Pojemniki jednodawkowe należy przechowywać w saszetce, w celu ochrony przed światłem. Po 7 dniach od pierwszego otwarcia saszetki niezużyte pojemniki należy wyrzucić.
Po pierwszym otwarciu pojemnika jednodawkowego należy go natychmiast użyć, a wszelką zawartość pozostałą po użyciu należy wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemniki jednodawkowe LDPE zawierające 0,250 mL roztworu.
Opakowanie: 5, 10, 20 lub 30 pojemników jednodawkowych zapakowanych po 5 sztuk w saszetkę PET/Al/PE, w tekturowym pudełku

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pharm Supply Sp. z.o.o
al. KEN 55/28
02-797 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 28535

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 lipca 2024 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11 września 2026 r.