

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Brimonal 0.2%; 2 mg/mL; kapi za oči, rastvor
INN: brimonidin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca: 1 mL rastvora sadrži 2 mg brimonidin-tartarata (1 mL=23 kapi)

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

benzalkonijum-hlorid

Jedan mL rastvora sadrži 0,05 mg benzalkonijum-hlorida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oči, rastvor.

Bistar, slabo viskoznan rastvor zelenkasto-žute boje, bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Smanjenje povišenog intraokularnog pritiska (IOP) kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla ili očnom hipertenzijom.

- Kao monoterapija kod pacijenata kod kojih je okularna primena beta-blokatora kontraindikovana.
- Kao dodatna terapija drugim lekovima za smanjenje povišenog IOP, ukoliko ciljne vrednosti IOP nisu postignute primenom monoterapije (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučeno doziranje za odrasle (uključujući i starije)

Preporučena doza je jedna kap leka Brimonal 0.2% u obolelo oko/oči, dva puta na dan, približno na svakih 12 sati. Nije potrebno podešavanje doze kod starijih pacijenata.

Kao i kod upotrebe drugih kapi za oči, da bi se smanjila sistemska resorpcija leka, preporuka je da se neposredno posle ukapavanja leka Brimonal 0.2% prstom pritisne suzna kesica u unutrašnjem uglu oka (punktualna okluzija), u trajanju od 1 minuta.

Ako se koristi više oftalmoloških preparata za lokalnu primenu, tada razmak između aplikacije ovih preparata treba da bude 5-15 minuta.

Primena kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega i jetre

Lek Brimonal 0.2%, nije ispitan kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Kliničke studije za primenu leka kod adolescenata (uzrast od 12 do 17 godina) nisu sprovedene. Lek Brimonal 0.2% se ne preporučuje kod dece ispod 12 godina i kontraindikovan je kod novorođenčadi i male

dece (ispod 2 godine starosti) (videti odeljke 4.3, 4.4 i 4.9). Poznato je da se teške neželjene reakcije mogu javiti kod novorođenčadi. Bezbednost i efikasnost leka Brimonal 0.2% nisu ustanovljene kod dece.

Način primene

Okularna primena.

Lagano zabaciti glavu unazad i gledati na gore, nežno povući donji kapak na dole, lagano pritisnuti predhodno otvorenu bočicu kako bi se oslobodila jedna kap u oko. Zatvoriti oko, pritisnuti prstom zatvoreno oko u uglu (na strani bližoj nosu) i držati tako 1 minut. Voditi računa da tokom primene vrh kapaljke ne dodirne oko, niti bilo šta drugo.

Posle aplikacije bočicu dobro zatvoriti kako bi se sprečila kontaminacija rastvora.

Bočicu sa rastvorom treba držati u vertikalnom položaju.

4.3. Kontraindikacije

Lek Brimonal 0.2% je kontraindikovan:

- Kod pacijenata preosetljivih na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Novorođenčad i deca ispod 2 godine starosti (videti odeljak 4.8).
- Kod pacijenata na terapiji inhibitorima monoamino oksidaze (MAO inhibitori) i antidepresivima koji deluju na noradrenergičku transmisiju (npr. triciklični antidepresivi i mianserin).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kod dece od dve godine starosti i više, posebno kod dece uzrasta od 2 do 7 godina i/ili dece telesne mase 20 kg i manje, terapiju treba sprovoditi uz oprez i pažljivo ih pratiti zbog velike incidence i težine somnolencije (videti odeljak 4.8).

Pri primeni brimonidina oprez je potreban kod pacijenata sa teškim, nestabilnim i nekontrolisanim kardiovaskularnim oboljenjima.

Kod nekih pacijenata (12,7%), koji su u sklopu kliničkih studija primenjivali brimonidin kapi za oči, javile su se alergijske reakcije na oku (videti odeljak 4.8).

Ukoliko dođe do pojave alergijskih reakcija, primenu Brimonal 0.2%, kapi za oči treba odmah prekinuti.

Prijavljena je odložena okularna preosetljivost sa brimonidin kapima za oči, koja je u pojedinim slučajevima bila povezana sa povećanjem IOP.

Tokom primene leka Brimonal 0.2%, posebnu pažnju treba obratiti na pacijente sa depresijom, cerebralnom i/ili koronarnom insuficijencijom, *Raynaud*-ovim fenomenom, ortostatskom hipotenzijom ili Birgerovom bolešću (*thromboangiitis obliterans*).

Budući da brimonidin kapi za oči nisu ispitivane kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega, potreban je povećan oprez prilikom njegove primene kod ovih pacijenata.

Brimonal 0.2%, kapi za oči sadrži konzervans benzalkonijum-hlorid, koji može izazvati iritaciju očiju. Izbegavati kontakt sa mekim kontaktnim sočivima. Pre primene skinuti kontaktna sočiva i sačekati najmanje 15 minuta pre njihovog ponovnog stavljanja. Poznato je da menja boju mekih kontaktnih sočiva.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Brimonal 0.2% je kontraindikovan kod pacijenata na terapiji inhibitorima monoamino oksidaze i antidepresivima koji deluju na noradrenergičku transmisiju (npr. triciklični antidepresivi i mianserin) (videti odeljak 4.3).

Iako nisu rađena posebna ispitivanja interakcija brimonidin kapi za oči sa drugim lekovima, moguće je da on pojačava efekte depresora CNS-a (npr. alkohola, barbiturata, opioida, sedativa ili anestetika).

Podaci o nivoima kateholamina u cirkulaciji posle aplikacije brimonidin kapi za oči nisu raspoloživi. Ipak, savetuje se oprez kod pacijenata koji primaju lekove koji mogu da utiču na metabolizam ili ponovno preuzimanje amina prisutnih u cirkulaciji (npr. hlorpromazin, metilfenidat, rezerpin).

Klinički irelevantan pad krvnog pritiska zabeležen je kod nekih pacijenata posle aplikacije brimonidin kapi za oči. Zbog toga je potreban povećan oprez kod njihove istovremene primene sa antihipertenzivima i/ili kardiotioničnim glikozidima.

Takođe, potreban je oprez i kod istovremenog uvođenja u terapiju (ili izmena u doziranju) sistemski primenjivanih lekova (bez obzira na farmaceutski oblik leka) koji mogu da stupe u interakcije sa alfa-adrenergičkim agonistima ili koji mogu da utiču na njihovo dejstvo, kao što su agonisti ili antagonisti adrenergičkih receptora (npr. izoprenalin i prazosin)

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bezbednost primene leka tokom trudnoće nije utvrđena. U studijama na životinjama, brimonidin-tartarat nije ispoljio teratogene efekte. Kod zečeva su nivoi brimonidin-tartarata u plazmi, viši od onih koji se postižu tokom terapijske primene leka kod ljudi, izazvali veću stopu gubitka oplodjenih jajašaca i postpartalno zaostajanje mladunaca u rastu.

Brimonal 0.2%, kapi za oči, ne treba koristiti u trudnoći, izuzev u slučajevima kada potencijalna korist od njegove primene za majku prevazilazi potencijalni rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato da li se brimonidin-tartarat izlučuje u majčino mleko. Poznato je međutim, da se izlučuje u mleko pacova.

Brimonal 0.2%, kapi za oči ne treba primenjivati tokom dojenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Brimonal 0.2%, može da izazove umor i/ili pospanost, što može smanjiti sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama. Lek Brimonal 0.2% može izazvati zamućenje i/ili poremećaj vida, naročito noću ili u uslovima smanjene vidljivosti, što takođe može smanjiti sposobnost upravljanja motornim vozilima ili rukovanja mašinama. U tom slučaju, pre navedenih aktivnosti pacijent treba prvo da sačeka da se ovi simptomi potpuno povuku.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljene neželjene reakcije su suvoća usta, očna hiperemija, peckanje/bockanje, i javljaju se kod 22-25% pacijenata. Najčešće su prolaznog karaktera i ozbiljnosti koja ne zahteva prekidanje terapije.

Simptomi alergijske reakcije na oku su se javili kod 12,7% pacijenata (kod 11,5% pacijenata je prekinuta terapija) u kliničkim studijama, kod većine pacijenata, između trećeg i devetog meseca od početka terapije.

U okviru svake grupe, po učestalosti, neželjena dejstva su prikazane od ozbiljnih do blagih. Sledeći termini su upotrebljeni u cilju klasifikacije učestalosti neželjenih dejstava: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Kardiološki poremećaji

Povremeno:

palpitacije/aritmije (uključujući bradikardiju i tahikardiju)

Poremećaji nervnog sistema

Veoma često: glavobolja, pospanost

Često: vrtoglavica, poremećaj čula ukusa

Veoma retko: sinkopa

Poremećaji oka

Veoma često:

- iritacija oka (hiperemija, pečenje i bockanje, pruritus, osećaj prisustva stranog tela u oku, konjunktivalni folikuli), zamućen vid,
- alergijski blefaritis, alergijski blefarokonjuktivitis, alergijski konjuktivitis, alergijske reakcije na oku i folikularni konjuktivitis.

Često:

- lokalna iritacija (hiperemija i edem kapka, blefaritis, edem i sekrecija konjunktive, bol u oku i suženje);
- fotofobija;
- erozija i prebojenost rožnjače;
- suvoća očiju;
- bledilo konjunktive;
- poremećaj vida;
- konjuktivitis

Veoma retko:

- iritis;
- mioza

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Često: simptomi gornjeg respiratornog trakta

Povremeno: nazalna suvoća

Retko: dispnea

Gastrointestinalni poremećaji

Veoma često: suvoća usta

Često: gastrointestinalni simptomi

Vaskularni poremećaji

Veoma retko: hipertenzija, hipotenzija

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Veoma često: umor

Često: astenija

Imunološki poremećaji

Povremeno: sistemske alergijske reakcije

Psihijatrijski poremećaji

Povremeno: depresija

Veoma retko: insomnija

Sledeće neželjene reakcije su primećene tokom postmarketinškog praćenja primene brimonidina u kliničkoj praksi. Budući da su prijavljivane na dobrovoljnoj osnovi iz populacije nepoznate veličine, ne može se napraviti adekvatna procena njihove učestalosti:

Poremećaji oka

Nepoznata učestalost: iridociklitis (prednji uveitis), svrab ocnog kapka

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznata učestalost: reakcije na koži uključujući eritem, edem lica, pruritus, osip i vazodilatacija

Pedijatrijska populacija

U slučajevima u kojima je brimonidin primenjen kao deo lečenja kongenitalnog glaukoma, zabeleženi su simptomi predoziranja brimonidinom kao što je gubitak svesti, letargija, somnolencija, hipotenzija, hipotonija, bradikardija, hipotermija, cijanoza, bledilo, depresija disanja i apneja kod novorođenčadi i odojčadi u toku terapije brimonidinom (videti odeljak 4.3). Iz tih razloga primena brimonidina je kontraindikovana kod novorođenčadi i odojčadi.

U fazi III tromesečne studije sprovedene kod dece uzrasta od 2 do 7 godina sa glaukomom, neadekvatno kontrolisanim β -blokatorima, prijavljen je veliki broj slučajeva somnolencije (55%), kada se brimonidin koristio kao dodatna terapija. Kod 8% dece, simptomi su bili ozbiljni, a u 13% slučajeva došlo je do prekida terapije. Incidenca somnolencije smanjuje se sa uzrastom, tako da je najmanja bila u grupi sedmogodišnje dece (25%), ali je uticaj telesne mase bio veći, jer se javlja češće kod dece telesne mase ≤ 20 kg (63%) u poređenju sa decom čija je telesna masa veća od 20 kg (25%) (videti odeljak 4.4).

Decu stariju od 2 godine, posebno decu uzrasta od 2 do 7 godina i/ili telesne mase ≤ 20 kg treba lečiti uz oprez i uz pažljivo praćenje zbog povećane incidence i ozbiljnosti somnolencije.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje na nivou oka (odrasli):

Simptomi predoziranja nakon okularne primene kod odraslih bili su praćeni neželjenim reakcijama koje su već opisane (videti odeljak 4.8).

Sistemska predoziranje u slučaju gutanja leka (odrasli):

Podaci koji se odnose na sistemska predoziranja kao rezultat slučajne ingestije leka kod odraslih su vrlo ograničeni. Jedino neželjeno dejstvo koje je do sada zabeleženo bila je hipotenzija. Zabeleženo je da je epizoda hipotenzije bila praćena ponovnom pojavom hipertenzije.

Terapija predoziranja nakon oralne primene leka je suportivna i simptomatska; potrebno je osloboditi disajne puteve.

Nakon oralnog predoziranja drugim α -2-agonistima zabeleženi su sledeći simptomi: hipotenzija, astenija, povraćanje, letargija, sedacija, bradikardija, aritmija, mioza, apnea, hipotonija, hipotermija, respiratorna depresija i konvulzije.

Pedijatrijska populacija

Prijavljeni su slučajevi ozbiljnih neželjenih reakcija izazvanih nenamernim gutanjem brimonidina, kod dece. Zabeleženi su simptomi depresije CNS-a, karakteristična privremena koma ili nizak nivo svesti, letargija, pospanost, hipotonija, bradikardija, hipotermija, bledilo, respiratorna depresija i apneja što je sve zahtevalo prijem na odeljenje intenzivne nege sa intubacijom ukoliko je bilo potrebno. Svi slučajevi su rešeni potpunim oporavkom dece u roku od 6-24 sata.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji deluju na oko; lekovi u terapiji glaukoma i miotici.

ATC šifra: S01EA05

Brimonidin je agonista α -2-adrenergičkih receptora koji je 1000 puta selektivniji za α -2-adrenergičke receptore, nego za α -1-adrenergičke receptore.

Zahvaljujući ovoj selektivnosti tokom primene brimonidina ne dolazi do pojave midrijaze i vazokonstrukcije u mikrocirkulaciji oka, koje su povezane sa humanim retinalnim ksenografovima.

Lokalna primena brimonidin-tartarata u oko dovodi do sniženja intraokularnog pritiska (IOP) kod ljudi, sa minimalnim uticajem na kardiovaskularne i pulmonalne parametre.

Ograničeni podaci dostupni za pacijente sa bronhijalnom astmom ne ukazuju na neželjene reakcije kod ove grupe pacijenata.

Brimonidin ima brz početak delovanja; maksimalni hipotenzivni efekat u oku se postiže 2 sata nakon primene leka. Rezultati dve jednogodišnje kliničke studije pokazali su da primena brimonidina dovodi do sniženja IOP u proseku za oko 4-6 mmHg.

Fluorometrijska ispitivanja na životinjama i ljudima upućuju na to da brimonidin-tartarat ima dvostruki mehanizam delovanja. Smatra se da dovodi do smanjenja IOP tako što smanjuje stvaranje očne vodice i povećava uveoskleralno oticanje.

Rezultati kliničkih studija pokazuju da je brimonidin-tartarat efikasan u kombinaciji sa lokalnim β -blokatorima. Kratkotrajne kliničke studije takođe pokazuju da brimonidin u kapima za oči ima klinički značajan aditivni efekat u kombinaciji sa travoprostom (6 nedelja) i latanoprostom (3 meseca).

5.2. Farmakokinetički podaci

Opšte karakteristike

Nakon okularne primene 0,2% rastvora brimonidin-tartarata dva puta dnevno tokom 10 dana, koncentracije brimonidina u plazmi su bile niske (prosečna vrednost C_{max} iznosila je 0,06 nanograma/mL). Došlo je do blage akumulacije leka u krvi nakon ponovljene primene (2 x dnevno 10 dana). Površina ispod krive koncentracije leka u plazmi u funkciji vremena tokom 12 sati u ravnotežnom stanju (PIK_{0-12h}) iznosila je 0,31 nanograma·h/mL u poređenju sa 0,23 nanograma·h/mL nakon primene prve doze. Prosečno poluvreme eliminacije leka iz sistemske cirkulacije bilo je oko 3 sata kod ljudi nakon lokalne primene.

Vezivanje brimonidina za proteine plazme nakon lokalne primene iznosi približno 29%.

In vitro i *in vivo* ispitivanja su pokazala da se brimonidin reverzibilno vezuje za melanin u tkivima oka. Nakon dve nedelje okularne primene brimonidina, koncentracije leka u dužici (irisu), cilijarnom telu, horoideji i retini bile su 3 do 17 puta veće od onih koje su izmerene posle pojedinačne doze. U odsustvu melanina ne dolazi do akumulacije.

Još uvek nije razjašnjen značaj vezivanja bromonidina za melanin kod ljudi. Međutim, nisu uočene značajne neželjene reakcije na oku tokom biomikroskopskih pregleda očiju pacijenata koji su bili lečeni brimonidinom do jedne godine. Takođe, nije utvrđena značajna okularna toksičnost tokom jednogodišnje studije bezbednosti na majmunima koji su dobijali 4 x veće doze brimonidin-tartarata u odnosu na preporučene doze kod ljudi.

Posle oralne primene kod ljudi brimonidin se dobro resorbuje i brzo eliminiše. Veći deo primenjene doze (oko 75%) izluči se urinom u obliku metabolita za 5 dana od primene leka. U urinu nije detektovan lek u

nepromenjenom obliku. *In vitro* ispitivanja, na životinjskoj i ljudskoj jetri, pokazuju da se metabolizam brimonidina odvija većim delom posredstvom aldehid oksidaze i citohroma P450. Prema tome, sistemska eliminacija brimonidina se primarno odvija putem metabolizma u jetri.

Farmakokinetički profil

Nakon jedne lokalno primenjene doze od 0,08%, 0,2% i 0,5% rastvora brimonidina nisu uočena veća odstupanja od dozne proporcionalnosti za vrednosti C_{max} i PIK u plazmi.

Karakteristike kod pacijenata

Karakteristike kod starijih pacijenata

Vrednosti C_{max}, PIK i poluvremena eliminacije brimonidina nakon primene pojedinačne doze bile su slične kod starijih (65 godina i stariji) i mlađih odraslih osoba, što pokazuje da godine starosti ne utiču na sistemske resorpciju i eliminaciju bromonidina.

Podaci iz tromesečne kliničke studije sa starijim pacijentima pokazuju da je sistemska izloženost bromonidinu bila veoma niska.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Predklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Benzalkonijum-hlorid;
natrijum-hlorid;
hipromeloza;
vinska kiselina;
dinatrijum-tartarat, dihidrat;
natrijum-hidroksid;
voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Fizičke i hemijske inkompatibilnosti nisu opisane.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe: 2 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja bočice: 28 dana.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Ne čuvati u frižideru i ne zamrzavati.

Posle svake primene leka bočicu odmah zatvoriti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje gotovog leka je bočica sa kapaljkom. Bočica i kapaljka su od polietilena niske gustine (LDPE). Bočica je zatvorena belim polipropilenskim (PP) zatvaračem sa navojem i LDPE sigurnosnim

prstenom plave boje. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa 10 mL rastvora i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO UNIMED PHARMA S.R.O. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Španskih boraca 22 b, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04463-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 29.10.2007.

Datum poslednje obnove dozvole: 02.07.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2018.