SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Brimonidin HF, 2 mg/mL, kapi za oči, rastvor
INN: brimonidin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora sadrži 2,0 mg brimonidin-tartarata, što odgovara 1,3 mg brimonidina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: sadrži benzalkonijum-hlorid 0,05 mg/mL.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oči, rastvor.
Bistar, zelenkasto-žut do svetlo zelenkasto-žut sterilni rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

- Kao monoterapija kod pacijenata kod kojih je terapija lokalnim beta-blokatorima kontraindikovana.
- Kao dodatna terapija drugim lekovima za snižavanje intraokularnog pritiska kada primena jednog leka nije bila dovoljno efikasna (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučeno doziranje kod odraslih osoba (uključujući i starije)
Preporučena doza je jedna kap leka Brimonidin HF u obolelo oko (oči), dva puta dnevno, približno na 12 sati. Nije potrebno podešavanje doze kod starijih pacijenata.

Primena kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega i jetre
Lek Brimonidin HF nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija
Nisu sprovedene kliničke studije za primenu leka kod adolescenata (uzrast od 12 do 17 godina).

Lek Brimonidin HF se ne preporučuje kod dece mlađe od 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 ozbiljna neželjena dejstva mogu javiti kod novorođenčadi. Bezbednost i efikasnost leka Brimonidin HF kod dece uzrasta od 2 do 12 godina nije utvrđena.

Način primene

Okularna upotreba.

Kao i kod ukapavanja bilo kojih drugih kapi za oči, u cilju smanjenja eventualne sistemske resorpcije, preporučuje se da se neposredno nakon ukapavanja pritisne prstom medijalni kantus (punktalna okluzija) u toku jednog minuta. Ovo je potrebno sprovoditi neposredno nakon ukapavanja svake kapi.

Ukoliko se u terapiji koristi više od jednog oftalmološkog leka za lokalnu primenu, lekove treba primenjivati u razmaku od 5-15 minuta.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Novorođenčad i deca mlađa od 2 godine (videti odeljak 4.8).
- Pacijenti koji uzimaju lekove iz grupe inhibitora monoaminooksidaze (MAO) kao i antidepresive koji utiču na noradrenergičku transmisiju (npr. triciklični antidepresivi i mianserin).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pedijatrijska populacija
Decu uzrasta dve godine i stariju, posebno decu uzrasta od 2 do 7 godina i/ili decu telesne mase 20 kg i manje, treba lečiti sa oprezom i pažljivo pratiti zbog visoke učestalosti i ozbiljnosti somnolencije (videti odeljak 4.8).

Kardiološki poremećaji
Neophodan je oprez u lečenju pacijenata sa teškim ili nestabilnim i nekontrolisanim kardiovaskularnim oboljenjima.

Poremećaji oka
Kod nekih pacijenata (12,7%) u toku kliničkih ispitivanja javila se alergijska reakcija oka na brimonidin (videti odeljak 4.8). Ukoliko se uoče alergijske reakcije, terapiju lekom Brimonidin HF treba obustaviti.
Odložene reakcije preosetljivosti oka prijavljene su prilikom terapije brimonidinom koncentracije 0,2%, pri čemu je za neke prijavljeno da su povezane sa povećanjem IOP.

Vaskularni poremećaji
Lek Brimonidin HF treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa depresijom, cerebralnom ili koronarnom insuficijencijom, *Raynaud*-ovim fenomenom, ortostatskom hipotenzijom ili kod *thromboangiitis obliterans*.

Oštećena funkcija jetre i bubrega
Primena brimonidina nije ispitivana kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega; potreban je oprez prilikom lečenja ovih pacijenata.

Benzalkonijum-hlorid
Benzalkonijum-hlorid, konzervans u leku Brimonidin HF može izazvati iritaciju očiju, simptome suvih očiju i može uticati na suzni film i površinu rožnjače. Pre primene skinuti kontaktna sočiva i sačekati najmanje 15 minuta pre njihovog ponovnog stavljanja. Poznato je da benzalkonijum-hlorid menja boju mekih kontaktnih sočiva. Izbegavati kontakt sa mekim kontaktnim sočivima.

Lek Brimonidin HF treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa suvim očima i kod pacijenata kod kojih rožnjača može biti ugrožena. U slučaju produžene primene, pacijente treba pratiti.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lek Brimonidin HF je kontraindikovan kod pacijenata koji uzimaju lekove iz grupe inhibitora monoaminooksidaze (MAO) i kod pacijenata koji su na terapiji antidepresivima koji utiču na noradrenergičku transmisiju (npr. triciklični antidepresivi i mianserin), (videti odeljak 4.3).

Iako sa brimonidinom nisu sprovedena specifična ispitivanja interakcija sa drugim lekovima, treba razmotriti mogućnost aditivnog ili potencirajućeg dejstva sa depresorima CNS-a (alkohol, barbiturati, opijati, sedativi ili anestetici).

Nema dostupnih podataka o nivou cirkulišućih kateholamina nakon primene leka Brimonidin HF. Međutim, potreban je oprez ukoliko se koriste lekovi koji mogu uticati na metabolizam i preuzimanje cirkulišućih amina npr. hlorpromazin, metilfenidat, rezerpin.

Posle primene brimonidina, zabeleženo je klinički beznačajno sniženje krvnog pritiska kod nekih pacijenata. Oprez se savetuje kod istovremene primene lekova kao što su antihipertenzivi i/ili kardiotonični glikozidi sa lekom Brimonidin HF.

Savetuje se oprez prilikom istovremenog uvođenja u terapiju (ili promene doze) leka sa sistemskim delovanjem (bez obzira na farmaceutski oblik), a koji može imati interakciju sa alfa-adrenergičkim agonistima ili interferirati sa njihovom aktivnošću npr. agonisti ili antagonisti adrenergičkih receptora (npr. izoprenalin, prazosin).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Bezbednost primene leka tokom trudnoće kod ljudi nije utvrđena. U studijama na životinjama, brimonidin tartarat nije ispoljio teratogene efekte. Kod kunića, nivoi brimonidin tartarata u plazmi, viši od onih koji se postižu tokom terapijske primene leka kod ljudi, izazvali su povećani preimplantacijski gubitak i usporen postnatalni rast. Lek Brimonidin HF se može upotrebljavati tokom trudnoće samo ukoliko potencijalna korist od njegove primene za majku prevazilazi potencijalni rizik za plod. Da bi se smanjila sistemska resorpcija, videti odeljak 4.2.

Dojenje
Nije poznato da li se brimonidin izlučuje u majčino mleko. Poznato je međutim da se brimonidin izlučuje u mleko ženke pacova tokom dojenja. Lek Brimonidin HF ne treba koristi u periodu dojenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Brimonidin HF može prouzrokovati umor i/ili pospanost što može umanjiti sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Lek Brimonidin HF može izazvati zamagljen vid i/ili poremećaj vida, što može umanjiti sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, naročito noću ili u uslovima smanjene osvetljenosti. Pacijent pre navedenih aktivnosti treba da sačeka da se ovi simptomi potpuno povuku.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva su suvoća usta, hiperemija oka i peckanje/žarenje, i javljaju se kod 22% do 25% pacijenata. Obično su prolaznog karaktera i ozbiljnosti koja ne zahteva prekidanje terapije.

Simptomi okularne alergijske reakcije 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 učestalosti, neželjena dejstva su prikazana opadajućim redom u pogledu ozbiljnosti. Klasifikacija učestalosti neželjenih dejstava izvršena je prema sledećoj terminologiji: veoma česta (≥1/10); česta (≥1/100 do <1/10); povremena (≥1/1000 do <1/100); retka (≥1/10000 do <1/1000); veoma retka (<1/10000), nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji imunskog sistema
Povremena: sistemske alergijske reakcije

Psihijatrijski poremećaji
Povremena: depresija
Veoma retka: insomnija

Poremećaji nervnog sistema
Veoma česta: glavobolja, pospanost
Česta: vrtoglavica, poremećaj čula ukusa
Veoma retka: sinkopa

Poremećaji oka
Veoma česta:

- iritacija oka (hiperemija, peckanje i žarenje, pruritus, osećaj stranog tela, konjunktivalni folikuli)
- zamagljen vid
- alergijski blefaritis, alergijski blefarokonjunktivitis, alergijski konjunktivitis, očna alergijska reakcija i folikularni konjunktivitis

Česta:

- lokalna iritacija (hiperemija i edem kapka, blefaritis, edem konjunktive sa sekrecijom, bol u oku i suzenje)
- fotofobija
- erozija i prebojenost rožnjače
- suvoća očiju
- bledilo konjunktive
- abnormalni vid
- konjunktivitis

Veoma retka:

- iritis
- mioza

Kardiološki poremećaji
Povremena: palpitacije/aritmije (uključujući bradikardiju i tahikardiju)

Vaskularni poremećaji
Veoma retka: hipertenzija, hipotenzija

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji
Česta: simptomi na nivou gornjih delova respiratornog trakta
Povremena: nazalna suvoća
Retka: dispnea

Gastrointestinalni poremećaji
Veoma česta: suvoća usta
Česta: gastrointestinalni simptomi

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene
Veoma česta: umor
Česta: astenija

Sledeće neželjene reakcije prijavljene su nakon puštanja leka na tržište. Nije moguće proceniti njihovu učestalost jer su prijavljene dobrovoljno iz populacije nepoznate veličine.

Nepoznate učestalosti:

Poremećaji oka:
- iridociklitis (prednji uveitis)
- svrab očnih kapaka

Poremećaji kože i potkožnog tkiva
- kožne reakcije uključujući eritem, edem lica, pruritus, osip i vazodilataciju

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 apnea kod novorođenčadi i male dece u toku terapije brimonidinom (videti odeljak 4.3).

U tromesečnoj studiji faze III kod dece od 2-7 godina sa glaukomom, neodgovarajuće kontrolisanim beta-blokatorima, zabeležena je visoka prevalenca somnolencije (55%) sa brimonidinom kao pomoćnom terapijom. Kod 8% dece simptomi su bili ozbiljni, a u 13 % slučajeva došlo je do prekida lečenja. Učestalost somnolencije je opadala sa povećanjem uzrasta dece i bila je najniža u grupi dece od 7 godina (25%), ali se pojavljuje češće kod dece telesne mase manje od 20 kg (63%) u poređenju sa decom čija je telesna masa veća od 20 kg (25%) (videti odeljak 4.4).

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

Oftalmičko predoziranje (odrasli):

U slučajevima predoziranja koji su primljeni, prijavljeni događaji su uglavnom oni koji su već navedeni kao neželjene reakcije.

Sistemsko predoziranje kao posledica slučajne ingestije (odrasli):

Podaci koji se odnose na sistemsko predoziranje 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 *rebound* hipertenzijom.

Terapija oralnog predoziranja uključuje suportivnu i simptomatsku terapiju; potrebno je održavati prohodnost disajnih puteva.

Prijavljeno je da oralno predoziranje drugim alfa-2-agonistima dovodi do simptoma kao što su hipotenzija, astenija, povraćanje, letargija, sedacija, bradikardija, aritmije, mioza, apnea, hipotonija, hipotermija, respiratorna depresija i konvulzije.

Pedijatrijska populacija

Prijavljeni su slučajevi ozbiljnih neželjenih reakcija izazvanih nenamernom ingestijom leka Brimonidin HF kod dece. Kod ovih pacijenata su se javili simptomi depresije CNS-a, tipično privremena koma ili nizak nivo svesti, letargija, somnolencija, hipotonija, bradikardija, hipotermija, bledilo, respiratorna depresija i apnea i potreban prijem na intenzivnu negu sa intubacijom ukoliko je potrebno. Svi pacijenti su se potpuno oporavili obično u roku od 6 do 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 alfa-2-adrenergičkih receptora i preko 1000 puta je selektivniji za alfa-2 nego alfa-1-adrenergičke receptore. Zahvaljujući ovoj selektivnosti tokom primene brimonidina ne dolazi do pojave midrijaze i vazokonstrikcije, povezane sa ksenograftovima u retini, u mikrocirkulaciji oka.

Lokalna primena brimonidin tartarata u oko dovodi do sniženja intraokularnog pritiska (IOP) kod ljudi, sa minimalnim uticajem na kardiovaskularne ili pulmonalne parametre. Ograničeni podaci dostupni za pacijente sa bronhijalnom astmom ne ukazuju na neželjene reakcije.

Brimonidin tartarat kapi za oči imaju brz početak delovanja, sa maksimalnim lokalnim hipotenzivnim efektom koji se uočava 2 sata posle primene. U dve jednogodišnje studije brimonidin tartarat kapi za oči, dovele su do sniženja IOP u proseku za 4-6 mmHg.

Fluorofotometrijske studije na životinjama i ljudima pokazuju da brimonidin tartarat ima dvostruki mehanizam delovanja. Smatra se da brimonidin snižava IOP tako što smanjuje stvaranje očne vodice i povećava uveoskleralno oticanje.

Kliničke studije pokazuju da su brimonidin tartarat kapi za oči efikasne u kombinaciji sa beta-blokatorima za lokalnu primenu. Kratkotrajne kliničke studije takođe pokazuju da brimonidin tartarat kapi za oči imaju klinički značajan aditivni efekat u kombinaciji sa travoprostom (6 nedelja) i latanoprostom (3 meseca).

5.2. Farmakokinetički podaci

a) Opšte karakteristike

Posle lokalne primene na oko, 2 mg/mL rastvora brimonidin tartarata dva puta dnevno tokom 10 dana, koncentracije brimonidina u plazmi su bile niske (prosečna vrednost Cmax iznosila je 0,06 nanograma/mL). Došlo je do blage akumulacije leka u krvi posle ponovljene primene (2 puta dnevno 10 dana). Površina ispod krive koncentracije leka u krvi u funkciji vremena tokom 12 sati u ravnotežnom stanju (PIK0-12h) iznosila je 0,31 ngxh/mL u poređenju sa 0,23 ngxh/mL nakon prve doze. Prosečno poluvreme eliminacije leka iz sistemske cirkulacije bilo je oko 3 sata kod ljudi nakon lokalne primene.

Vezivanje brimonidina za proteine plazme posle lokalne primene kod ljudi je oko 29%.

In vitro i in vivo ispitivanja pokazala su da se brimonidin reverzibilno vezuje za melanin u tkivima oka. Posle dve nedelje okularne primene brimonidina, koncentracije leka u irisu, cilijarnom telu, horoidei i retini bile su 3 do 17 puta više od onih koje su izmerene posle njegove jednokratne primene. U odsustvu melanina ne dolazi do akumulacije.

Još uvek nije poznat značaj vezivanja bromonidina za melanin kod ljudi. Međutim, nisu uočene značajne neželjene reakcije na oku tokom biomikroskopskih ispitivanja pacijenata koji su bili lečeni brimonidinom u vremenskom periodu od godinu dana. Takođe, nisu utvrđeni značajni toksični efekti na oku tokom

jednogodišnje studije bezbednosti na majmunima koji su dobijali 4 puta 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. Nepromenjen lek nije uočen u urinu. In vitro ispitivanja rađena na jetri životinja i ljudi ukazuju da se metabolizam brimonidina odvija većim delom posredstvom aldehid oksidaze i citohroma P450. Izgleda da je sistemska eliminacija brimonidina primarno posledica njegovog metabolizma u jetri.

Farmakokinetički profil:
Nisu uočena veća odstupanja od dozne proporcionalnosti za vrednosti Cmax i PIK nakon jedne lokalno primenjene doze od 0,08%, 0,2% i 0,5% brimonidina.

b) Karakteristike kod pacijenata
Karakteristike kod starijih pacijenata:
Vrednosti Cmax, PIK i poluvremena eliminacije nakon primene jedne doze brimonidina bile su slične kod starijih (65 godina i stariji) i mlađih odraslih osoba, što pokazuje da godine starosti ne utiču na sistemsku resorpciju i eliminaciju brimonidina.

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Polivinilalkohol
Natrijum-hlorid
Natrijum-citrat
Limunska kiselina, monohidrat
Benzalkonijum-hlorid
Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH) i/ili
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 2 godine.
Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 28 dana na temperaturi do 25°C.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.
Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bela sterilna bočica sa kapaljkom na vrhu i poklopcem sa navojem. Bočica i kapaljka su izrađene od polietilena niske gustine, dok je poklopac sa navojem izrađen od polietilena visoke gustine.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa 5 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

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000461942 2023

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

08.04.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2024.