

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Brimonidin Medops 2 mg/ml kapljice za oko, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje 2,0 mg brimonidinijevega tartrata, kar ustreza 1,3 mg brimonidina.

Pomožne snovi z znanim učinkom: benzalkonijev klorid 0,05 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, raztopina

Bistra, rahlo rumenkasta raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zniževanje povišanega očesnega tlaka (OT) pri bolnikih z glavkomom odprtega zakotja ali očesno hipertenzijo.

- Kot monoterapija pri bolnikih, pri katerih je lokalno zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta kontraindicirano.
- Kot dodatno zdravljenje z drugimi zdravili, ki znižujejo očesni tlak, ko se ciljni OT ne doseže z enim zdravilom (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeno odmerjanje za odrasle (vključno s starejšimi)

Priporočeni odmerek je ena kapljica zdravila Brimonidin Medops v obolelo oko (oči) dvakrat na dan, v razmiku približno 12 ur. Prilagoditev odmerka za uporabo pri starejših bolnikih ni potrebna.

Za zmanjšanje možnosti sistemske absorpcije, je potrebno, tako kot pri drugih kapljicah za oči, pritisniti solzni mešiček ob notranji očesni kot za eno minuto (okluzija izvodila solznega kanala). To je treba narediti takoj po vkapanju vsake kapljice.

Če bolnik uporablja več kot eno lokalno zdravilo za oči, mora različna zdravila vkapati v časovnem razmiku najmanj 5 do 15 minut.

Uporaba pri okvari ledvic in jeter

Zdravila Brimonidin Medops pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic niso preučevali (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Klinične študije pri mladostnikih (12 do 17 let) niso bile opravljene.

Uporaba zdravila Brimonidin Medops pri otrocih, mlajših od 12 let ni priporočljiva in je kontraindicirana pri novorojenčkih in otrocih (mlajših od 2 let) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.9). Znano je, da se lahko pri novorojenčkih pojavijo resni neželeni učinki.

Varnost in učinkovitost pri otrocih še nista bili potrjeni.

Način uporabe

okularna uporaba

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Uporaba pri novorojenčkih in otrocih (mlajših od 2 let) (glejte poglavje 4.8).
- Bolniki, ki se zdravijo z zaviralci monoamino oksidaze (MAO) in bolniki, ki prejemajo antidepresive, ki vplivajo na noradrenergični prenos (npr. triciklični antidepresivi in mianserin).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Otroci stari 2 leti ali več, posebej tisti stari med 2 in 7 let in/ali težki ≤ 20 kg, morajo biti obravnavani previdno in se jih mora skrbno spremljati zaradi visoke pojavnosti hujše oblike somnolence (glejte poglavje 4.8).

Pri zdravljenju bolnikov s hudo ali nestabilno in neurejeno srčno-žilno boleznijo je potrebna previdnost.

V kliničnih preskušanjih se je pri nekaterih bolnikih (12,7 %) pojavila alergijska reakcija oči (za podrobnosti glejte poglavje 4.8). Ob pojavu alergijskih reakcij je treba zdravljenje z zdravilom Brimonidin Medops prekiniti.

Poročali so o zapoznelih reakcijah preobčutljivosti očesa pri uporabi brimonidinijevega tartrata, ki ga vsebujejo kapljice za oči, v nekaterih primerih v povezavi s povišanim očesnim tlakom (OT).

Zdravilo Brimonidin Medops se mora uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo depresijo, možgansko ali srčno nezmogljivost, Raynaudov sindrom, ortostatsko hipotenzijo ali obliterantni trombangiitis.

Zdravila Brimonidin Medops niso preučevali pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic; pri zdravljenju takih bolnikov je potrebna previdnost.

Konzervans v zdravilu Brimonidin Medops, benzalkonijev klorid, lahko povzroči draženje oči. Izogibajte se stiku z mehкими kontaktnimi lečami. Odstranite kontaktne leče pred uporabo in počakajte najmanj 15 minut, preden si jih zopet vstavite. Lahko spremeni barvo mehkih kontaktnih leč.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Brimonidin Medops je kontraindicirano pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci monoamino oksidaze (MAO) in bolnikih, ki se zdravijo z antidepresivi, ki vplivajo na noradrenergični prenos (npr. triciklični antidepresivi in mianserin) (glejte poglavje 4.3).

Čeprav niso bile opravljene študije o specifičnih medsebojnih delovanjih zdravila Brimonidin Medops z drugimi zdravili, obstaja možnost, da se pojavijo aditivni ali okrepljeni učinki z zdravili, ki povzročajo depresijo osrednjega živčevja (alkohol, barbiturati, opiat, sedativi ali anestetiki).

Na voljo ni podatkov o ravni kateholaminov v obtoku po uporabi zdravila Brimonidin Medops. Previdnost pa je priporočena pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki lahko vplivajo na presnovo in privzem kateholaminov v obtoku npr. klorpromazin, metilfenidat, rezerpin.

Po uporabi kapljic za oči, ki vsebujejo brimonidinjev tartrat, je bilo pri nekaterih bolnikih ugotovljeno klinično nepomembno znižanje krvnega tlaka. Pri sočasni uporabi zdravil kot so antihipertenzivi in/ali srčni glikozidi z zdravilom Brimonidin Medops, je priporočena previdnost.

Pri uvedbi (ali spremembi odmerka) sočasnega sistemskega zdravila (ne glede na farmacevtsko obliko), ki lahko reagira z agonisti adrenergičnih receptorjev alfa ali moti njihovo delovanje t.j. agonistov ali antagonistov adrenergičnih receptorjev (npr. izoprenalina, prazosina), je priporočena previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnost uporabe med nosečnostjo pri ljudeh ni bila dokazana. V študijah na živalih brimonidinjev tartrat ni povzročil teratogenih učinkov. Pri kuncih se je pokazalo, da brimonidinjev tartrat pri višjih plazemskih koncentracijah, kot so dosežene med zdravljenjem pri ljudeh, povzroči večjo preimplantacijsko izgubo in zmanjšanje poporodne rasti. Zdravilo Brimonidin Medops se lahko uporablja med nosečnostjo le, če možna korist za mater odtehta možno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se brimonidin izloča v materino mleko. Spojina se izloča v mleko pri podganah. Ženske, ki dojijo, ne smejo uporabljati zdravila Brimonidin Medops.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

To zdravilo lahko povzroči utrujenost in/ali zaspanost, ki lahko zmanjša sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji. To zdravilo lahko povzroči zamegljen in/ali nenormalen vid, ki lahko zmanjša sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji, še posebej ponoči ali ob zmanjšani vidljivosti. Bolnik mora počakati z vožnjo ali upravljanjem s stroji, dokler ti simptomi ne izginejo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so suha usta, hiperemija očesne veznice in pekoč občutek v očesu/zbadanje v očesu, ki se pojavljajo pri 22 do 25 % bolnikov. Običajno so prehodni in navadno ne tako hudi, da bi zahtevali prekinitev zdravljenja.

Simptomi očesnih alergijskih reakcij v kliničnih preskušanjih so se pojavili pri 12,7 % preiskovancev (do ukinitve terapije je posledično prišlo pri 11,5 % preiskovancev). Simptomi so pri večini bolnikov nastopili med 3 in 9 mesecem.

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

V razvrstitvi pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Za razvrstitev pojava neželenih učinkov je uporabljena naslednja terminologija:

zelo pogosti	($\geq 1/10$)
--------------	-----------------

pogosti	($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	
občasni	($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)	
redki	($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)	
zelo redki	($< 1/10,000$)	
neznana	(pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)	
Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	občasni	sistemske alergijske reakcije
Psihiatrične motnje	občasni	depresija
	zelo redki	nespečnost
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol, zaspanost
	pogosti	omotica, motnje okušanja
	zelo redki	sinkopa
Očesne bolezni	zelo pogosti	draženje očesa (hiperemija, pekoč občutek in zbadanje, srbenje, občutek tujka, folikuloza veznice), zamegljen vid, alergijski blefaritis, alergijski blefarokonjunktivitis, alergijski konjunktivitis, alergijska reakcija v očesu in folikularni konjunktivitis
	pogosti	lokalno draženje (hiperemija in edem vek, blefaritis, edem veznice in izcedek, bolečine v očeh in solzenje), fotofobija, erozije na roženici in obarvanje, suhe oči, pobelitev očesne veznice, motnje vida, konjunktivitis
	zelo redki	iritis, mioza
Srčne bolezni	občasni	palpitacije/aritmije (vključno z bradikardijo in tahikardijo)
Žilne bolezni	zelo redki	hipertenzija, hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	simptomi zgornjih dihal
	občasni	suh nos
	redki	dispneja
Bolezni prebavil	zelo pogosti	suha usta
	pogosti	gastrointestinalni simptomi

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost
	pogosti	astenija

Pri uporabi po prihodu zdravila na trg so poročali o naslednjih neželenih učinkih uporabe kapljic za oko z brimonidinijevim tartratom v klinični praksi. O teh učinkih je prostovoljno poročala populacija neznane velikosti, zato pogostosti ni mogoče oceniti:

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Očesne bolezni	neznana	iridociklitis (sprednji uveitis), pruritus vek
Bolezni kože in podkožja	neznana	kožne reakcije, vključno z eritemo, obraznim edemom, pruritusom, izpuščaji in vazodilatacijo

V primerih, ko so brimonidin uporabljali kot del zdravljenja prirojenega glavkoma z zdravili, so pri novorojenčkih in otrocih (mlajših od 2 let), ki so prejeli brimonidin, poročali o pojavu simptomov prevelikega odmerjanja brimonidina, kot so izguba zavesti, letargija, somnolenca, hipotenzija, hipotonija, bradikardija, hipotermija, cianoza, bledica, depresija dihanja in apneja (glejte poglavje 4.3). V 3-mesečni študiji faze 3 pri otrocih, starih od 2 do 7 let z glavkomom, katerih stanje ni bilo ustrezno nadzorovano z antagonistmi adrenergičnih receptorjev beta in so bili dodatno zdravljeni z brimonidinom, so poročali o visoki pogostnosti pojava somnolence (55 %). Pri 8 % otrok je bila le-ta huda, pri 13 % pa je zaradi le-te prišlo do prekinitve zdravljenja. Pojavnost somnolence se je zmanjšala z naraščajočo starostjo, pri čemer je bila v starostni skupini 7-letnikov najmanjša (25 %), vendar je bila bolj vezana na telesno maso, in se je pojavila pogosteje pri tistih otrocih, s telesno maso enako ali manjšo od 20 kg (63 %) v primerjavi s tistimi s telesno maso večjo od 20 kg (25 %) (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Okularno preveliko odmerjanje (odrasli)

Večina poročenih primerov je že navedenih med neželenimi učinki.

Sistemska preveliko odmerjanje, kot rezultat nenamernega zaužitja (odrasli)

O nenamernem zaužitju brimonidina pri odraslih je zelo malo podatkov. Edini neželeni učinek, o

katerem so poročali, je bila hipotenzija. Poročali so o tem, da je epizodi hipotenzije sledila povratna hipertenzija.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja po peroralni uporabi vključuje podporno in simptomatsko zdravljenje: bolniku je treba ohraniti prehodne dihalne poti.

Pri prevelikem odmerjanju drugih alfa-2-agonistov po peroralni uporabi so poročali o simptomih kot so hipotenzija, astenija, bruhanje, letargija, sedacija, bradikardija, aritmije, mioza, apneja, hipotonija, hipertermija, depresija dihanja in epileptični napad.

Pediatrična populacija

Poročali so o resnih neželenih učinkih nenamernega zaužitja kapljic za oko z brimonidinom pri pediatrični populaciji. Pri udeležencih je prišlo do simptomov depresije osrednjega živčevja, navadno v oblikičasne kome ali nizke stopnje zavesti, letargije, somnolence, hipotonije, bradikardije, hipotermije, bledice, depresije dihanja in apneje. Če je bilo potrebno, so bolnike sprejeli na intenzivno nego z intubacijo. Pri vseh udeležencih so poročali o popolnem okrevanju, običajno v 6–24 urah.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje glavkoma in zdravila za zožitev zenice, Simpatomimetiki za zdravljenje glavkoma (zelene mreže), oznaka ATC: S01EA05

Brimonidin je agonist alfa-2 adrenergičnih receptorjev, ki je 1000-krat bolj selektiven za alfa-2 adrenergični receptor kot za alfa-1 adrenergični receptor.

Ta selektivnost ne povzroči midriaze in vazokonstrikcije v mikrožilju, ki je povezana s ksenografi mrežnice pri ljudeh.

Topikalna uporaba brimonidinijevega tartrata zniža očesni tlak (OT) pri ljudeh, z minimalnim učinkom na srčno-žilne in pljučne parametre.

Na voljo je le malo podatkov za bolnike z bronhialno astmo, ki ne kažejo neželenih učinkov.

Lokalno uporabljen brimonidinijev tartrat začne delovati hitro, maksimalni očesni hipotenzivni učinek pa so opazili dve uri po odmerjanju. V dveh 1 leto trajajočih študijah, so kapljice za oči z brimonidinijevim tartratom, znižale očesni tlak za srednje vrednosti približno 4 do 6 mmHg.

Fluorofotometrične študije pri živalih in ljudeh kažejo, da ima brimonidinijev tartrat dvojni mehanizem delovanja. Menijo, da brimonidinijev tartrat zniža očesni tlak tako, da zmanjša nastajanje prekatne vodke in poveča odtekanje prekatne vodke po uveoskleralni poti.

Klinična preskušanja kažejo, da so kapljice za oči z brimonidinijevim tartratom učinkovite v kombinaciji z lokalnimi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta. Kratkotrajne študije tudi kažejo, da imajo kapljice za oči z brimonidinijevim tartratom, klinično pomemben aditiven učinek v kombinaciji s travoprostom (6 tednov) in latanoprostom (3 mesece).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

a) Splošne značilnosti

Po okularni uporabi 0,2 % raztopine kapljic za oko dvakrat dnevno 10 dni so bile plazemske koncentracije nizke (srednja C_{max} je bila 0,06 ng/ml). Po večkratnem vkapanju (2-krat na dan 10 dni) je

prišlo do rahlega kopičenja v krvi. Površina pod krivuljo plazemske koncentracije po času, po 12 urah v stanju dinamičnega ravnovesja (AUC_{0-12h}) je bila 0,31 ng·h/ml, v primerjavi z 0,23 ng·h/ml po prvem odmerku. Srednji navidezni razpolovni čas v sistemskem obtoku po lokalnem odmerjanju, je pri ljudeh približno 3 ure.

Vezava brimonidina na plazemske beljakovine po lokalnem odmerjanju je pri ljudeh približno 29 %.

Brimonidin se reverzibilno veže na melanin v očesnih tkivih *in vitro* in *in vivo*. Po 2 tednih vkapavanja v oči so bile koncentracije brimonidina v šarenici, ciliarnem telescu in horioidnem sloju mrežnice 3- do 17-krat višje kot tiste po enkratnem odmerku. Do kopičenja ne pride v odsotnosti melanina.

Pomen vezave na melanin pri ljudeh ni jasen. Vendar pa niso ugotovili pomembnih očesnih neželenih učinkov med biomikroskopskim pregledom oči pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s kapljicami za oči, ki vsebujejo brimonidinijev tartrat, za obdobje do enega leta, prav tako ni bilo ugotovljene pomembne očesne toksičnosti, v eno leto trajajoči študiji očesne varnosti pri opicah, ki so prejemale približno štirikratni priporočeni odmerek brimonidinijevega tartrata.

Po peroralni uporabi pri človeku, se brimonidin dobro absorbira in hitro izloči. Večji del odmerka (približno 75 % odmerka) se je izločil v obliki presnovkov v urin v petih dneh; v urinu niso našli nespremenjenega zdravila. *In vitro* študije z uporabo živalskih in človeških jeter kažejo, da poteka presnova predvsem z aldehydno oksidazo in citokromom P450. Zato se zdi, da poteka sistemsko izločanje predvsem s presnovo v jetrih.

Kinetični profil:

Po enkratnem lokalnem odmerku 0,08 %, 0,2 % in 0,5 %, niso opazili velikega odstopanja od odmerka, sorazmerno za plazemski C_{max} in AUC.

b) Značilnosti pri bolnikih

Značilnosti pri starejših bolnikih:

Vrednosti C_{max} , AUC in navideznega razpolovnega časa brimonidina so po enkratnem odmerku podobne pri starejših (osebe stare 65 let ali več) v primerjavi z mlajšimi odraslimi, in kažejo na to, da leta nimajo vpliva na sistemsko absorpcijo in izločanje brimonidina.

Na podlagi podatkov iz 3 mesečne klinične študije, ki je vključevala starejše bolnike, je bila sistemsko izpostavljenost brimonidinu zelo nizka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja, ne kažejo posebnega tveganja za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

benzalkonijev klorid
polivinilalkohol
natrijev klorid
natrijev citrat
citronska kislina monohidrat

klorovodikova kislina (za uravnavanje pH) ali
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Zaprto: 2 leti

Po prvem odprtju plastenke: 28 dni

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kapalne plastenke iz belega polietilena majhne gostote s kapalko iz belega polietilena majhne gostote in navojno zaporko iz belega polietilena visoke gostote.

Vsaka plastenka vsebuje 5 ml raztopine.

Pakiranja: 1 x 5 ml, 3 x 5 ml in 6 x 5 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eyepharm GmbH & Co. KG

Kanzlerstr. 8

76227 Karlsruhe

Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/12/00308/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29.03.2012

Datum zadnjega podaljšanja: 06.10.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28.05.2015

JAZMP-R/001-28.05.2015