

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Bimanox 2 mg/ml kapljice za oko, raztopina

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje 2 mg brimonidinijevega tartrata, kar ustreza 1,3 mg brimonidina. Ena kapljica raztopine vsebuje 65,2 mikrograma brimonidinijevega tartrata, kar ustreza 43 mikrogramom brimonidina.

Pomožne snovi z znanim učinkom: en mililiter raztopine vsebuje 0,05 mg benzalkonijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, raztopina

Bistra, zeleno-rumena do svetlo zeleno-rumena raztopina.

pH 5,5–6,5, osmolarnost 0,290–0,335 osmol/kg.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bimanox 2 mg/ml kapljice za oko, raztopina je indicirano za znižanje očesnega tlaka (OT) pri bolnikih z glavkomom odprtega zakotja ali očesno hipertenzijo.

- Kot samostojno zdravljenje pri bolnikih, pri katerih je lokalno zdravljenje z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta kontraindicirano.
- Kot dodatno zdravljenje z drugimi zdravili za zniževanje očesnega tlaka, kadar želeni OT ni dosežen z enim zdravilom (glejte poglavje 5.1).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena kapljica zdravila Bimanox 2 mg/ml kapljice za oko, raztopina dvakrat na dan v prizadeto oko (oči) s približno 12-urnim razmikom. Pri starejših odmerka zdravila ni treba prilagajati.

##### *Bolniki z okvaro ledvic in/ali jeter:*

Uporaba brimonidina pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter ni raziskana (glejte poglavje 4.4).

##### *Pediatrična populacija*

Klinične študije pri mladostnikih (od 12. do 17. leta) niso bile izvedene.

Uporaba zdravila Bimanox 2 mg/ml kapljice za oko, raztopina ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 12 let, in je kontraindicirana pri novorojenčkih in dojenčkih (mlajših od 2 let) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.9). Znano je, da se lahko pri novorojenčkih pojavijo hudi neželeni učinki. Varnost in učinkovitost uporabe brimonidina pri otrocih nista potrjeni.

## Način uporabe

okularna uporaba

Za zmanjšanje morebitne sistemske absorpcije je priporočljivo pritisniti solzni mešiček za eno minuto ob medialni kantas (zaprtje izvodila solznega kanala). To je treba storiti takoj po vkapanju posamezne kapljice.

Če bolnik uporablja več kot eno zdravilo za lokalno zdravljenje očesa, je potrebno različna zdravila uporabiti v razmiku najmanj 15 minut.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Uporaba pri novorojenčkih in dojenčkih (glejte poglavje 4.8).
- Uporaba pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci monoaminooksidaze (MAO) in bolnikih, ki se zdravijo z antidepressivi, ki vplivajo na noradrenergični prenos (npr. triciklični antidepressivi in mianserin).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pri bolnikih s hudo ali nestabilno in neurejeno srčno-žilno boleznijo je potrebna posebna previdnost.

Pri nekaterih bolnikih (12,7 %) se je v kliničnem preskušanju pri uporabi raztopine brimonidin 2 mg/ml kapljice za oko pojavila alergijska reakcija v očesu (za več podatkov glejte poglavje 4.8). Če pride do alergijskih reakcij, je treba zdravljenje z zdravilom Bimanox 2 mg/ml kapljice za oko, raztopina prekiniti.

Poročali so o zapoznelih reakcijah preobčutljivosti očesa pri uporabi raztopine brimonidin 2 mg/ml kapljice za oko, v nekaterih primerih v povezavi s povišanim očesnim tlakom (OT).

Zdravilo Bimanox 2 mg/ml kapljice za oko, raztopina je treba uporabljati previdno pri bolnikih z depresijo, cerebralno ali koronarno insuficienco, z Raynaudovim sindromom, ortostatsko hipertenzijo ali obliterantnim trombangiitisom.

Uporaba raztopine brimonidin 2 mg/ml kapljice za oko ni bila raziskana pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter. Pri zdravljenju teh bolnikov je potrebna previdnost.

#### Pediatrična populacija

Otroke, stare 2 leti ali več, zlasti tiste med 2. in 7. letom starosti in/ali s telesno maso manj kot 20 kg, je treba zdraviti previdno in jih skrbno spremljati zaradi visoke stopnje pojavnosti hujše oblike somnolence (glejte poglavje 4.8).

Bimanox 2 mg/ml kapljice za oko, raztopina vsebujejo konzervans benzalkonijev klorid, ki lahko povzroči draženje oči. Potrebno je preprečiti stik z mehкими kontaktnimi lečami. Kontaktne leče odstranite pred vkapanjem odmerka zdravila, nato počakajte še 15 minut, preden si jih znova vstavite. Znano je, da konzervans spremeni barvo kontaktnih leč.

Poročali so, da benzalkonijev klorid povzroča pikčasto keratopatijo in/ali toksično ulcerozno keratopatijo. Ker zdravilo Bimanox 2 mg/ml kapljice za oko, raztopina vsebuje benzalkonijev klorid, je pri njegovi pogosti ali daljši uporabi potrebno skrbno spremljanje bolnika.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Zdravilo Bimanox 2 mg/ml kapljice za oko, raztopina je kontraindicirano pri bolnikih, ki se

zdravijo z zaviralci monoaminoooksidaze (MAO), in bolnikov, ki se zdravijo z antidepresivi, ki vplivajo na noradrenergični prenos (npr. triciklični antidepresivi in mianserin) (glejte poglavje 4.3).

Kljub temu da študije o interakcijah z raztopino brimonidin 2 mg/ml kapljice za oko niso bile izvedene, je treba upoštevati možnost aditivnega ali povečanega učinka pri sočasni uporabi zaviralcev centralnega živčnega sistema (alkohol, barbiturati, opiat, sedativi ali anestetiki).

Podatkov o ravni kateholaminov v obtoku po uporabi raztopine brimonidin 2 mg/ml kapljice za oko ni. Kljub temu pa je potrebna previdnost pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki lahko vplivajo na presnovo in privzem kateholaminov v obtoku, npr. klorpromazin, metilfenidat, rezerpin.

Po uporabi raztopine brimonidin 2 mg/ml kapljice za oko so pri nekaterih bolnikih opazili klinično nepomembno znižanje krvnega tlaka. Pri sočasni uporabi zdravil, kot so antihipertenzivi in/ali srčni glikozidi z zdravilom Bimaxox 2 mg/ml kapljice za oko, raztopina je priporočena previdnost.

Previdnost je potrebna pri uvedbi (ali ob spremembi odmerka) sočasnega zdravljenja z sistemskim zdravilom (ne glede na farmacevtsko obliko), ki medsebojno deluje z agonisti adrenergičnih receptorjev alfa ali vpliva na njihovo delovanje, t.j. agonistov ali antagonistov adrenergičnih receptorjev (npr. izoprenalin, prazosin).

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Varnost uporabe zdravila med nosečnostjo pri ljudeh ni bila potrjena. V študijah na živalih brimonidinjev tartrat ni povzročil teratogenih učinkov. Dokazano je bilo, da je brimonidinjev tartrat v plazmi kuncev, pri višjih plazemskih koncentracijah, kot se dosežejo med zdravljenjem pri ljudeh, povzročil večjo preimplantacijsko izgubo in zmanjšanje postnatalne rasti. Zdravilo Bimaxox 2 mg/ml kapljice za oko, raztopina se sme uporabljati med nosečnostjo samo, če možna korist za mater odtehta morebitno tveganje za plod.

##### Dojenje

Ni znano, ali se brimonidin izloča v materino mleko.

Spojina se v obdobju laktacije izloča v mleko pri podganah. Zdravila Bimaxox 2 mg/ml kapljice za oko, raztopina se v obdobju dojenja ne sme uporabljati.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Bimaxox 2 mg/ml kapljice za oko, raztopina ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (lahko povzroči utrujenost in/ali zaspanost). Vendar ima lahko zdravilo Bimaxox 2 mg/ml kapljice za oko, raztopina zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (lahko povzroči zamegljen vid in/ali motnje vida) zlasti ponoči ali pri slabši osvetlitvi.

Bolnik mora počakati z vožnjo ali upravljanjem s stroji, dokler ti simptomi ne izzvenijo.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Neželenih učinkih, o katerih so poročali najpogosteje, so suha usta, očesna hiperemija in pekoč občutek/občutek zbadanja v očesu, ki so se pojavili pri 22 do 25 % bolnikov. Ti so običajno prehodni in navadno ne tako hudi, da bi zahtevali prekinitve zdravljenja.

Simptomi alergijskih reakcij v očesu so se v kliničnih preskušanjih pojavili pri 12,7 % preiskovancev (in so povzročili posledično prekinitve zdravljenja pri 11,5 % preiskovancev). Pri

večini bolnikov so nastopili med 3. in 9. mesecem.

V razvrstitvi pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Za navedbo pogostnosti neželenih učinkov so bili uporabljeni naslednji izrazi: Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

#### *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, občutek zbadanja v očesu, pruritus, občutek tujka v očesu, folikuloza vezenice), zamegljen vid, alergijski blefaritis, alergijski blefarokonjunktivitis, alergijski konjunktivitis, alergijska reakcija v očesu in folikularni konjunktivitis

Pogosti: lokalno draženje (hiperemija veke in edem, blefaritis, konjunktivni edem in očesni izcedek, bolečine v očesu in solzenje), fotofobija, erozija roženice in pege na roženici, 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: okužbe zgornjih dihalnih poti

Občasni: suha nosna sluznica

Zelo 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 raztopine brimonidin 2 mg/ml kapljice za oko v klinični praksi. O teh učinkih je prostovoljno poročala populacija neznane velikosti, zato pogostosti ni mogoče oceniti:

*Neznana:*

## *Očesne*

### *bolezni*

- iridociklitis (sprednji uveitis)
- pruritus vek

### *Bolezni kože in podkožja*

- kožne reakcije, vključno z eritemo, obraznim edemom, pruritusom, izpuščaji in vazodilatacijo

V primerih, kjer je bil brimonidin uporabljen kot del zdravljenja prirojenega glavkoma, so pri novorojenčkih in dojenčkih, ki so prejeli brimonidin, poročali o simptomih prevelikega odmerjanja

brimonidina, kot so izguba zavesti, letargija, somnolenca, hipotenzija, hipotonija, bradikardija, hipotermija, cianoza, bledica, depresija dihanja in apneja (glejte poglavje 4.3).

V trimesečni študiji faze 3, so pri otrocih, starih od 2 do 7 let, ki so imeli z zaviralci beta receptorjev nezadostno nadzorovani glavkom, pri uporabi raztopine brimonidin 2 mg/ml kapljice za oko, kot dodatnem zdravljenju, poročali o visoki pogostnosti pojava somnolence (55 %). Ta je bila pri 8 % otrok huda in je pri 13 % otrok vodila do prekinitve zdravljenja. Pojavnost somnolence se je zniževala z naraščajočo starostjo in je bila najnižja v starostni skupini 7 letnikov (25 %). Na pojavnost somnolence je bolj vplivala telesna masa, saj se je pogosteje pojavila pri otrocih, ki so tehtali 20 kg (63 %), kot pri otrocih, ki so tehtali več kot 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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Okularno preveliko odmerjanje (odrasli):

Večina poročenih primerov je že navedenih med neželenimi učinki.

### Sistemska preveliko odmerjanje kot posledica 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 nenamerne zaužitja raztopine brimonidin 2 mg/ml kapljice za oko pri pediatrični populaciji. Pri udeležencih je prišlo do simptomov depresije osrednjega živčevja, navadno v obliki začasne 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 očesne bolezni, simpatomimetiki za zdravljenje glavkoma (zelene mreže), oznaka ATC: S01EA05.

#### Mehanizem delovanja

Brimonidin je agonist adrenergičnih receptorjev alfa-2, ki je 1000-krat bolj selektiven za adrenergične receptorje alfa-2 kot adrenergične receptorje alfa-1. Fluorofotometrične študije pri živalih in človeku kažejo, da ima brimonidinijev tartrat dvojni mehanizem delovanja. Domnevajo, da lahko raztopina brimonidin 2 mg/ml kapljice za oko z zmanjšanjem nastajanja prekatne vodice in povečanjem iztekanja prekatne vodice po uveoskleralni poti zniža očesni tlak (OT).

#### Farmakodinamični učinki

Zaradi selektivnosti za adrenergične receptorje alfa-2 ne prihaja do midriaze ter posledične vazokonstrikcije v mikrožilju, ki je povezana s ksenografit mrežnice pri ljudeh. Lokalna uporaba brimonidinijevega tartrata znižuje očesni tlak (OT) pri ljudeh z minimalnim učinkom na srčno-žilne ali pljučne parametre.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Na voljo je malo podatkov za bolnike z bronhialno astmo, pri katerih niso poročali o neželenih učinkih. Raztopina brimonidin 2 mg/ml kapljice za oko ima hiter začetek delovanja z najvišjim hipotenzivnim učinkom v očesu dve uri po uporabi. V dveh enoletnih študijah so z raztopino brimonidin 2 mg/ml kapljice za oko znižali OT za srednje vrednosti približno 4–6 mmHg.

Klinična preskušanja so pokazala, da je raztopina brimonidin 2 mg/ml kapljice za oko učinkovita v kombinaciji s lokalnimi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta. Kratkotrajne študije so pokazale, da ima raztopina brimonidin 2 mg/ml kapljice za oko klinično pomemben aditivni učinek v kombinaciji s travoprostom (6 tednov) in latanoprostom (3 mesece).

### Pediatrična populacija

Klinične študije pri mladostnikih (od 12. do 17. leta) niso bile izvedene.

Uporaba brimonidina ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 12 let, in je kontraindicirana pri novorojenčkih in dojenčkih (mlajših od 2 let) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.9). Znano je, da se lahko pri novorojenčkih pojavijo hudi neželeni učinki. Varnost in učinkovitost uporabe brimonidina pri otrocih nista dokazani.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Absorpcija

Po okularni uporabi raztopine 2 mg/ml dvakrat dnevno 10 dni zapored so bile plazemske koncentracije nizke (povprečna  $C_{max}$  je bila 0,06 ng/ml).

Površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa po 12 urah v stanju dinamičnega ravnovesja ( $AUC_{0-12h}$ ) je bila 0,31 ng·hr/ml v primerjavi z 0,23 ng·hr/ml po prvem odmerjanju.

Po peroralni uporabi se brimonidin pri ljudeh dobro absorbira in hitro izloči iz telesa.

#### Porazdelitev

Po večkratnem vkapavanju (dvakrat dnevno 10 dni zapored) se je pojavilo blago kopičenje v krvi. Vezava brimonidina na proteine v plazmi po lokalni uporabi pri ljudeh je približno 29 %.

Brimonidin se reverzibilno veže na melanin v očesnem tkivu, *in vitro* in *in vivo*. Dva tedna po vkapavanju v oko so bile koncentracije brimonidina v šarenici in v ciliarnem telescu ter mrežnici in žilnici od 3- do 17-krat višje kot po enkratnem odmerku. Kopičenje se ne pojavi pri pomanjkanju melanina.

Pomembnost vezave na melanin pri ljudeh je nejasna. Vendar pri biomikroskopskih preiskavah oči pri bolnikih, ki so se do enega leta zdravili z raztopino brimonidin 2 mg/ml kapljice za oko, niso poročali o signifikantnih neželenih učinkih na očeh. Prav tako niso poročali o toksičnosti za oči po enoletni študiji očesne varnosti pri opicah, ki so prejemale približno štirikratni priporočeni odmerek brimonidinijevega tartrata.

#### Biotransformacija

Po peroralni uporabi se je večina odmerka (približno 75 %) v petih dneh izločila z urinom v obliki presnovkov; v urinu niso določili nespremenjene aktivne učinkovine. Študije *in vitro*, v katerih so uporabili živalska in človeška jetra, kažejo, da je presnova poteka v veliki meri z aldehydno oksidazo in citokromom P450.

#### Izločanje

Srednja vrednost navideznega razpolovnega časa v sistemskem krvnem obtoku po lokalni uporabi pri ljudeh je bila približno 3 ure.

Sistemsko izločanje je videti, da poteka primarno preko jetrne presnove.

#### Linearnost/ nelinearnost

Po enkratnem lokalnem odmerku 0,08 %, 0,2 % in 0,5 % niso poročali o odstopanjih od odmerka, sorazmerno za plazemski  $C_{max}$  in AUC.

#### *Starejši*

Vrednosti  $C_{max}$ , AUC in navideznega razpolovnega časa za brimonidin so po enkratnem odmerku pri starejših (osebah starih 65 let ali starejših) podobne kot pri mladostnikih, kar kaže na to, da starost ne vpliva na sistemsko absorpcijo in izločanje.

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 podlagi običajnih študij o farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenem potencialu, vplivu na sposobnost razmnoževanja in razvoja niso pokazali posebnega tveganja za ljudi.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

- benzalkonijev klorid
- polivinilalkohol

- natrijev citrat
- citronska kislina monohidrat
- natrijev klorid
- prečiščena voda
- klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
- natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

Po prvem odprtju: uporabite v 28 dneh.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Plastenka (LDPE), s kapalko (LDPE) in varnostno zaporko z navojem (HDPE).  
Vsaka plastenka vsebuje 5 ml kapljic za oči, raztopine.

Velikost pakiranja: 1 × 5 ml ali 3 x 5 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d.

Svilno 20

51000 Rijeka

Hrvaška

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

H/14/1906/001-002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 06.10.2014

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**



28.9.2018