

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

BRIMABENE 2 mg/ml kapi za oko, otopina

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 2,0 mg brimonidintartarata, što odgovara 1,3 mg brimonidina.

Jedna kap lijeka sadrži približno 0,07 mg brimonidintartarata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: 0,05 mg/ml benzalkonijeva klorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina.

Bistra, blijedožuta otopina.

pH: 6,3 – 6,5

Osmolalnost: 260-310 mOsm/kg

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Snižavanje povišenog intraokularnog tlaka u bolesnika s glaukomom otvorenog kuta ili okularnom hipertenzijom.

- Kao monoterapija u bolesnika kod kojih je kontraindicirano liječenje lokalnim beta blokatorima.
- Kao dodatna terapija uz druge lijekove za snižavanje intraokularnog tlaka kada se s jednim lijekom ne postiže zadovoljavajući intraokularni tlak (vidjeti dio 5.1).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

##### Preporučena doza u odraslih (uključujući starije osobe)

Preporučena doza je jedna kap Brimabene kapi dva puta dnevno u oboljelo oko (oči), približno u razmaku od 12 sati. Kod starijih bolesnika nije potrebna prilagodba doziranja.

Kao i kod uporabe ostalih očnih kapi, da bi se smanjila moguća sistemska apsorpcija, preporuča se neposredno nakon kapanja pritisnuti prstom medijalni kantung (okluzija otvora suznog kanalića) tijekom jedne minute. Postupak se mora provesti odmah nakon primjene svake kapi.

Ako je potrebno koristiti više lokalnih oftalmoloških lijekova, vremenski razmak između primjene različitih lijekova mora biti 5 do 15 minuta.

##### Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Brimabene nije ispitan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega (vidjeti dio 4.4)

### Pedijatrijska populacija

Klinička ispitivanja nisu provedena u adolescenata (12-17 godina).

Primjena Brimabene kapi ne preporuča se u djece ispod 12 godina i kontraindicirana je u novorođenčadi i dojenčadi (mlađe od 2 godine) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.9). Poznato je da se u novorođenčadi mogu dogoditi teške nuspojave. Sigurnost i djelotvornost Brimabene kapi u djece nisu ustanovljene.

### Način uporabe

Za oko.

## **4.3 Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- novorođenčad i dojenčad (mlađa od 2 godine) (vidjeti dio 4.8)
- u bolesnika koji se liječe inhibitorima monoaminooksidaze (MAO inhibitorima) i u bolesnika na antidepressivima koji utječu na noradrenergičku transmisiju (npr. triciklički antidepressivi i mianserin).

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Liječenje djece od 2 godine i starije, osobito od 2 do 7 godina starosti i/ili tjelesne težine 20 kg ili manje mora biti strogo praćeno i pod pojačanim oprezom zbog visoke incidencije i težine somnolencije (vidjeti dio 4.8).

U liječenju bolesnika s teškim ili nestabilnim i nekontroliranim kardiovaskularnim bolestima nužan je oprez.

Tijekom kliničkih ispitivanja u nekih su se bolesnika (12,7%) javile okularne reakcije alergijskog tipa (za detalje vidjeti dio 4.8.). Ako se opaze alergijske reakcije, liječenje Brimabene kapima mora se prekinuti.

Odgodene okularne reakcije preosjetljivosti zabilježene su uz primjenu kapi koje sadrže brimonidintartarat, od kojih su neke bile povezane s povećanjem intraokularnog tlaka.

Brimabene se mora upotrebljavati s oprezom u bolesnika s depresijom, cerebralnom ili koronarnom insuficijencijom, Raynaudovim sindromom, ortostatskom hipotenzijom ili kod tromboangiitisa obliteransa.

Brimabene nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega, pa je u liječenju takvih bolesnika potreban oprez.

Benzalkonijev klorid, konzervans u Brimabene kapima, može uzrokovati iritaciju oka. Izbjegavati kontakt s mekim kontaktnim lećama. Izvaditi kontaktne leće prije primjene Brimabene kapi i pričekati najmanje 15 minuta prije ponovnog stavljanja kontaktnih leća u oči. Primjena Brimabene kapi uzrokuje promjenu boje mekih kontaktnih leća.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Brimabene kapi su kontraindicirane u bolesnika koji se liječe inhibitorima monoaminooksidaze (MAO inhibitorima) i u bolesnika koji se liječe antidepressivima koji utječu na noradrenergičku transmisiju (npr. triciklički antidepressivi i mianserin) (vidjeti dio 4.3).

Iako s Brimabene kapima nisu provedena ispitivanja specifičnih interakcija s lijekovima, potrebno je razmotriti mogućnost aditivnog ili potencirajućeg učinka s depresorima središnjeg živčanog sustava (alkohol, barbiturati, opijati, sedativi ili anestetici).

Nema dostupnih podataka o razini cirkulirajućih kateholamina nakon primjene Brimabene kapi. Međutim, preporučuje se oprez u bolesnika koji koriste lijekove koji mogu utjecati na metabolizam i unos cirkulirajućih amina, npr. klorpromazin, metilfenidat, rezerpin.

Nakon primjene kapi koje sadrže brimonidintartarat, kod nekih je bolesnika zapaženo klinički neznajčajno sniženje krvnog tlaka. Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni lijekova kao što su antihipertenzivi i/ili srčani glikozidi i Brimabene kapi.

Poseban oprez zahtijeva se tijekom uvođenja (ili promjene doziranja) istodobno korištenih sistemskih lijekova (neovisno o farmaceutskom obliku) koji mogu stupati u interakciju s alfa–adrenergičnim agonistima ili utjecati na njihovu aktivnost, primjerice agonisti ili antagonisti adrenergičnih receptora (npr. izoprenalin, prazosin).

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Sigurnost primjene tijekom trudnoće u ljudi nije ustanovljena. U ispitivanjima na životinjama, brimonidintartarat nije imao nikakve teratogene učinke. Kod kunića je brimonidintartarat, u većim koncentracijama u plazmi nego što se postiže tijekom liječenja kod ljudi, uzrokovao povećan gubitak zametka prije implantacije i smanjenje postnatalnog rasta. Brimabene se smije upotrebljavati tijekom trudnoće samo ako je potencijalna korist za majku veća od potencijalnog rizika za plod.

##### Dojenje

Nije poznato da li se brimonidin izlučuje u majčino mlijeko u ljudi. Kod štakora je dokazan u mlijeku tijekom dojenja. Brimabene kapi ne smiju se upotrebljavati u dojilja.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Brimabene može izazvati umor i/ili omamljenost, što može smanjiti sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Ovaj lijek može uzrokovati zamagljen i/ili abnormalan vid, što može smanjiti sposobnost upravljanja vozilima ili rada na strojevima, osobito noću ili kada je smanjena svjetlost. Bolesnik mora pričekati da ti simptomi nestanu prije vožnje ili rada sa strojevima.

#### 4.8 Nuspojave

##### *Sažetak sigurnosnog profila*

Najčešće zabilježene nuspojave su suhoća usta, okularna hiperemija i peckanje/bockanje, zapaženo kod 22% do 25% bolesnika. Obično su prolazne i nisu često takve težine koja zahtijeva prekid liječenja.

Simptomi okularnih alergijskih reakcija dogodili su se u 12,7% ispitanika (uzrokujući ukidanje lijeka u 11,5% ispitanika) u kliničkim ispitivanjima s nastupom između 3 i 9 mjeseci u većine bolesnika.

##### *Tabelarni prikaz nuspojava*

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Kako bi se klasificirala učestalost nuspojava koristi se sljedeća terminologija:

Vrlo često	( $\geq 1/10$ )
Često	( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ )
Manje često	( $\geq 1/1000$ to $< 1/100$ )
Rijetko	( $\geq 1/10000$ to $< 1/1,000$ )
Vrlo rijetko	( $< 1/10000$ )

Nepoznato	učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka
-----------	---

Sistem organa	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	sistemske alergijske reakcije
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	depresija
	Vrlo rijetko	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	glavobolja, omamljenost
	Često	omaglica, poremećaj okusa
	Vrlo rijetko	sinkopa
Poremećaji oka	Vrlo često	iritacija oka (hiperemija, peckanje i bockanje, svrbež, osjećaj stranog tijela u oku, konjunktivalni folikuli), zamagljen vid, alergijski blefaritis, alergijski blefarokonjunktivitis, alergijski konjunktivitis, okularna alergijska reakcija i folikularni konjunktivitis
	Često	lokalna iritacija (hiperemija i edem vjeđa, blefaritis, edem i sekrecija konjunktive, bol i suženje oka), fotofobija, kornealna erozija i obojenost, suhoća oka, bljedilo konjunktive, abnormalan vid, konjunktivitis
	Vrlo rijetko	Iritis, mioza
Srčani poremećaji	Manje često	palpitacije/aritmije (uključujući bradikardiju i tahikardiju)
Krvožilni poremećaji	Vrlo rijetko	hipertenzija, hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	simptomi u gornjim dišnim putovima
	Manje često	suhoća nosne sluznice
	Rijetko	dispneja
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	suhoća usta
	Često	gastrointestinalni simptomi
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	umor
	Često	astenija

Sljedeće nuspojave zabilježene su u kliničkoj praksi nakon stavljanja kapi koje sadrže brimonidintartarat u promet. Obzirom da su prijavljene dobrovoljno od strane populacije nepoznate veličine, učestalost se ne može procijeniti.

Sistem organa	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji oka	Nepoznato	iridociklitis (anteriorni uveitis), svrbež vjeđa
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Nepoznato	kožne reakcije uključujući eritem, edem lica, pruritus, osip i vazodilataciju

U slučajevima kad je brimonidin primjenjivan kao dio medicinskog liječenja kongenitalnog glaukoma, simptomi predoziranja brimonidinom kao što su gubitak svijesti, letargija, somnolencija, hipotenzija, hipotonija, bradikardija, hipotermija, cijanoza, bljedilo, depresija disanja i apneja zabilježeni su u novorođenčadi i dojenčadi koja su primala brimonidin (vidjeti dio 4.3).

U tromjesečnom ispitivanju faze 3 u djece u dobi od 2 do 7 godina s glaukomom, nezadovoljavajuće kontroliranim beta blokatorima, zabilježena je visoka prevalencija somnolencije (55%) uz brimonidin kao dodatno liječenje.

U 8% djece somnolencija je bila teška, a u 13% je dovela do prestanka primjene. Incidencija somnolencije smanjivala se s većom dobi djece, a najmanja je bila u djece stare 7 godina (25%), ali je na nju više utjecala tjelesna težina, pa je tako češća bila u djece tjelesne težine  $\leq 20$  kg (63%) u usporedbi s djecom tjelesne težine  $>20$  kg (25%) (vidjeti dio 4.4).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

### Oftalmičko predoziranje (odrasli):

U takvim zaprimljenim slučajevima, prijavljeni događaji uglavnom su bili oni već navedeni kao nuspojave.

### Sistemska predoziranje kao rezultat slučajnog gutanja (odrasli):

Vrlo su ograničeni podaci o nehotičnom gutanju brimonidina u odraslih osoba. Jedini do sada prijavljen štetni događaj je hipotenzija. Prijavljen je kao hipotenzivna epizoda nakon koje je uslijedila povratna hipertenzija.

Liječenje peroralnog predoziranja uključuje potpurnu i simptomatsku terapiju; potrebno je bolesnikov dišni put održavati prohodnim.

U slučajevima predoziranja drugim alfa-2 agonistima peroralnim putem, zabilježeni su simptomi hipotenzije, astenije, povraćanja, letargije, sedacije, bradikardije, aritmija, mioze, apneje, hipotonije, hipotermije, depresije disanja i napadaja.

### Pedijatrijska populacija

Zabilježene su ili objavljene ozbiljne nuspojave nakon nehotičnog gutanja brimonidin kapi za oko u pedijatrijskih bolesnika. Javili su se simptomi depresije središnjeg živčanog sustava, tipična privremena koma ili niska razina svijesti, letargija, somnolencija, hipotonija, bradikardija, hipotermija, bljedilo, depresija disanja i apneja, koji su zahtijevali prijem u jedinicu intenzivne skrbi i prema potrebi intubaciju. U svim slučajevima došlo je do potpunog oporavka, obično unutar 6 do 24 sata.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: simpatomimetici za liječenje glaukoma, ATK oznaka: S01EA05

Brimonidin je agonist alfa-2-adrenergičnih receptora, koji je 1000 puta selektivniji za alfa-2-adrenoceptore nego za alfa-1-adrenoceptore.

Ta selektivnost omogućuje odsutnost midrijaze i odsutnost vazokonstrikcije u mikrocirkulaciji povezane s ljudskim retinalnim ksenografima.

Lokalna primjena brimonidintartarata smanjuje intraokularni tlak (IOP) u ljudi s minimalnim učinkom na kardiovaskularne ili pulmonalne parametre.

Dostupni su ograničeni podaci za bolesnike s bronhijalnom astmom, koji ne pokazuju nuspojave.

Lokalno primijenjen brimonidintartarat ima brz nastup djelovanja, s vršnim okularnim hipotenzivnim učinkom dva sata nakon primjene. U dva jednogodišnja ispitivanja kapi za oko koje sadrže brimonidintartarat snizile su intraokularni tlak za srednju vrijednost od oko 4 do 6 mmHg.

Fluorofotometrijska ispitivanja u životinja i ljudi upućuju na to da brimonidintartarat ima dvostruki mehanizam djelovanja. Smatra se da Brimabene može sniziti intraokularni tlak reduciranjem stvaranja očne vodice i povećanjem uveoskleralnog otjecanja.

Klinička ispitivanja pokazuju da su kapi za oko koje sadrže brimonidintartarat učinkovite u kombinaciji s lokalnim beta blokatorima. Kratkotrajna ispitivanja također ukazuju da kapi za oko koje sadrže brimonidintartarat imaju klinički značajni aditivni učinak u kombinaciji s travoprostom (6 tjedana) i latanoprostom (3 mjeseca).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### a) Opće karakteristike

Nakon okularne primjene 0,2 %-tne otopine dva puta dnevno tijekom 10 dana, koncentracije u plazmi bile su niske (srednja vrijednost  $C_{max}$  bila je 0,06 ng/ml). Nakon višekratne doze (dva puta dnevno tijekom 10 dana) dokazana je lagana akumulacija u krvi. Područje ispod krivulje koncentracija-vrijeme u plazmi dulje od 12 sati u stanju dinamičke ravnoteže ( $AUC_{0-12h}$ ) bilo je 0,31 ng·hr/ml, u usporedbi sa 0,23 ng·hr/ml nakon prve doze. Srednja vrijednost prividnog poluvijeka kod ljudi u sistemskoj cirkulaciji bila je približno tri sata nakon lokalne primjene.

Vezanje brimonidina na proteine plazme nakon lokalne primjene kod ljudi iznosi približno 29%.

Brimonidin se reverzibilno veže na melanin u očnim tkivima, *in vitro* i *in vivo*. Nakon dvotjedne okularne primjene, koncentracije brimonidina u iris, cilijarnom tijelu, chorioidei i retini bile su 3 do 17 puta veće nego one nakon jednokratne doze. U odsutnosti melanina nije zapažena akumulacija.

Značaj vezanja na melanin u ljudi nije jasan. Međutim, nije nađena značajna okularna nuspojava tijekom biomikroskopskog pregleda očiju kod bolesnika liječenih kapima koje sadrže brimonidintartarat do jedne godine, niti je pronađena značajna okularna toksičnost u jednogodišnjem ispitivanju okularne sigurnosti u majmuna kojima je davana približno četverostruka preporučena doza brimonidintartarata.

Nakon peroralne primjene kod ljudi, brimonidin se dobro apsorbira i brzo eliminira. Najveći dio primijenjene doze (oko 75%) izlučuje se u obliku metabolita u mokraći unutar pet dana. Nepromijenjeni lijek nije dokazan u mokraći. *In vitro* ispitivanja, u kojima je korištena životinjska i ljudska jetra, ukazuju da je metabolizam u velikoj mjeri posredovan aldehyd oksidazom i citokromom P450. Iz toga se može zaključiti da je sistemska eliminacija brimonidina primarno putem metabolizma jetre.

Kinetički profil: nakon jednokratne lokalne doze od 0,08%, 0,2% i 0,5% nije zabilježeno veće odstupanje od proporcionalnosti doze za plazmatski  $C_{max}$  i AUC.

### b) Karakteristike u bolesnika

Karakteristike u starijih bolesnika:  $C_{max}$ , AUC i prividni poluvijek brimonidina su slični u starijih osoba (kod 65-godišnjih osoba ili starijih) nakon jednokratne doze u usporedbi s mlađim odraslim osobama, što upućuje na to da na sistemsku apsorpciju i eliminaciju ne utječe starosna dob.

Prema podacima iz tromjesečnog kliničkog ispitivanja, koje je uključilo starije bolesnike, sistemska izloženost brimonidinu je bila vrlo niska.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

benzalkonijev klorid  
poli(vinilni alkohol)  
natrijev klorid  
natrijev citrat  
citratna kiselina hidrat  
kloridna kiselina (za podešavanje pH) ili  
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

U neotvorenoj bočici: 2 godine.  
Nakon prvog otvaranja: 28 dana.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bijela bočica s kapaljkom od polietilena niske gustoće i bijeli zatvarač od polietilena visoke gustoće.  
Svaka bočica sadrži 5ml otopine.  
Veličina pakiranja: 1x5ml, 3x5ml, 6x5ml  
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH  
Ernst-Melchior-Gasse 20  
1020 Beč, Austrija

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-438762238

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 03. kolovoza 2020.

Datum obnove odobrenja: 27. rujna 2022.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

27. rujna 2022.