

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Luxfen 2 mg/ml kapi za oko, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 2 mg brimonidintartarata, što odgovara 1,3 mg brimonidina.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: benzalkonijev klorid 0,05 mg/ml

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina.
Bistra, blago zelenkastožuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

- Kao monoterapija u bolesnika u kojih je kontraindicirana lokalna primjena beta blokatora.
- 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

Preporučeno doziranje u odraslih (uključujući starije osobe)

Preporučena doza je jedna kap Luxfena u oboljelo oko (oči) dva puta dnevno, približno u razmaku od 12 sati. U starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati doziranje.

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i jetre

Primjena brimonidina nije ispitivana u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Kliničke studije nisu provedene u adolescenata (12-17 godina).

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

Način primjene

Okularna primjena.

Kao i kod primjene drugih kapi za oko, da bi se smanjila moguća sistemska apsorpcija, preporuča se pritisnuti prstom lakrimalnu vrećicu na mjestu medijalnog kantusa (okluzija suznog odvoda) i držati je pritisnutu jednu minutu. Postupak se mora provesti odmah nakon primjene svake kapi. Ako se lokalno primjenjuje više oftalmoloških lijekova, oni se trebaju primjenjivati u vremenskom razmaku od 5 do 15 minuta.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- novorođenčad, dojenčad i djeca mlađa od 2 godine (vidjeti dio 4.8.)
- u bolesnika koji se liječe inhibitorima monoamino-oksidaze (MAO inhibitorima) i u bolesnika koji se liječe antidepresivima koji djeluju na noradrenergičku transmisiju (npr. triciklički antidepresivi i mianserin).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje djece u dobi od 2 godine i starije, osobito u dobi od 2 do 7 godina i/ili tjelesne težine ≤ 20 kg mora biti strogo praćeno i pod pojačanim oprezom zbog velike incidencije jake pospanosti (vidjeti dio 4.8.).

Potreban je oprez u liječenju bolesnika s teškim ili nestabilnim i nekontroliranim kardiovaskularnim bolestima.

Tijekom kliničkih ispitivanja u nekih bolesnika (12,7%) zapažene su okularne alergijske reakcije na brimonidin (vidjeti dio 4.8.). U slučaju alergijskih reakcija, liječenje brimonidinom mora se prekinuti.

Prijavljene su odgođene reakcije okularne preosjetljivosti na brimonidin od kojih su neke bile povezane s povećanjem intraokularnog tlaka.

Brimonidin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s depresijom, cerebralnom ili koronarnom insuficijencijom, Raynaudovim sindromom, ortostatskom hipotenzijom ili tromboangiitisom obliteransom.

Primjena brimonidina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega nije ispitivana, pa se u takvih bolesnika brimonidin mora primjenjivati s pojačanim oprezom.

Luxfen kapi za oko, otopina sadrži 0,05 mg benzalkonijevog klorida u svakom ml, što odgovara 0,25 mg/5 ml.

Na temelju dostupnih, ograničenih podataka, nema razlike u profilu štetnih događaja u djece u usporedbi s odraslima.

Općenito, oči u djece ipak pokazuju jaču reakciju na dani podražaj nego oči odraslih osoba. Iritacija može imati utjecaj na adherenciju djece u liječenju.

Za benzalkonijev klorid je zabilježeno da uzrokuje iritaciju oka, simptome suhog oka, te može utjecati na suzni film i površinu rožnice. Potrebno je primjenjivati s oprezom kod bolesnika sa suhim okom i bolesnika kod kojih rožnica može biti ugrožena.

Bolesnike je potrebno nadzirati u slučaju dugotrajne primjene.

Bolesnici trebaju izbjegavati kontakt s mekim kontaktnim lećama, te bi trebali ukloniti kontaktne leće prije primjene lijeka i pričekati najmanje 15 minuta prije ponovnog stavljanja kontaktnih leća.

Benzalkonijev klorid mijenja boju mekih kontaktnih leća.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Brimonidin je kontraindiciran u bolesnika koji se liječe inhibitorima monoamino-oksidaze (MAO inhibitorima) i u bolesnika koji se liječe antidepresivima koji djeluju na noradrenergičku transmisiju

(npr. triciklički antidepresivi i mianserin) (vidjeti dio 4.3.).

Iako dosad nisu provedena ispitivanja specifičnih interakcija brimonidina s drugim lijekovima, treba razmotriti mogućnost aditivnog ili potencirajućeg učinka na djelovanje depresora središnjeg živčanog sustava (alkohol, barbiturati, opijati, sedativi ili anestetici).

Nema podataka o razini cirkulirajućih kateholamina nakon primjene brimonidina. Preporučuje se oprez u bolesnika koji uzimaju lijekove koji mogu utjecati na metabolizam i apsorpciju cirkulirajućih amina kao što su klorpromazin, metilfenidat, rezerpin.

Nakon primjene brimonidina u nekih bolesnika zabilježeno je sniženje krvnog tlaka koje nije bilo od kliničkog značaja. Preporuča se oprez pri istodobnoj primjeni antihipertenziva i/ili srčanih glikozida s brimonidinom.

Preporučuje se oprez ako se uz liječenje brimonidinom u terapiju uvodi lijek (ili mu se mijenja doza) sa sistemskim učinkom (neovisno o farmaceutskom obliku), koji može međudjelovati s alfa–adrenergičkim agonistima ili utjecati na njihovu aktivnost, primjerice, agonisti ili antagonisti adrenergičkih receptora (npr. izoprenalin, prazosin).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost primjene tijekom trudnoće nije ustanovljena. U ispitivanjima na životinjama, brimonidintartarat nije imao nikakve teratogene učinke. U kunića je brimonidintartarat pri koncentracijama u plazmi većim od onih koje se postižu tijekom liječenja u ljudi, uzrokovao češći gubitak zametka prije implantacije i smanjenje postnatalnog rasta. Brimonidin se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je potencijalna korist za majku veća od potencijalnog rizika za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se brimonidin u majčino mlijeko. Brimonidin se izlučuje u mlijeko ženki štakora. Brimonidin se ne smije primjenjivati u periodu dojenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Brimonidin može izazvati umor i/ili omamljenost, što može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Brimonidin može uzrokovati zamagljen i/ili poremećen vid što može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, osobito noću ili pri smanjenoj svjetlosti. Bolesnik mora pričekati da simptomi nestanu prije upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Najčešće prijavljivane nuspojave su suhoća usta, okularna hiperemija i žarenje/ peckanje, a pojavljuju se u 22% do 25% bolesnika. Obično su prolaznog i blagog karaktera te ne zahtijevaju prekid liječenja.

U kliničkim ispitivanjima simptomi okularnih alergijskih reakcija zapaženi su u oko 12,7% bolesnika (uzrokujući prekid liječenja brimonidinom u 11,5% bolesnika), a nastupili su nakon 3 do 9 mjeseci u većine bolesnika.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Kako bi se klasificirala učestalost nuspojava, koristi se sljedeća terminologija: *vrlo često* ($\geq 1/10$); *često* ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); *manje često* ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); *rijetko* ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); *vrlo rijetko* ($< 1/10\ 000$); *nepoznato* (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskog sustava	Nuspojave	Učestalost
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	Manje često
Psijhijatrijski poremećaji	Depresija Nesanica	Manje često Vrlo rijetko
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja Omamljenost Omaglica Poremećaj okusa Sinkopa	Vrlo često Vrlo često Često Često Vrlo rijetko
Poremećaji oka	Alergijski blefarokonjunktivitis Alergijski blefaritis Peckanje oka Konjunktivalni folikuli Alergijski konjunktivitis Alergija oka Svrbež oka Osjećaj stranog tijela u oku Okularna hiperemija Bockanje oka Zamagljen vid Folikularni konjunktivitis Blefaritis Sekrecija konjunktive Edem konjunktive Bljedilo konjunktive Kornealna erozija Suho oko Eritem vjeđe Edem vjeđe Bol u oku Povećana lakrimacija Fotofobija Oštećenje vida Konjunktivitis Prisutna kornealna obojenost Iritis Mioza	Vrlo često Vrlo često Vrlo često Vrlo često Vrlo često Vrlo često Vrlo često Vrlo često Vrlo često Vrlo često Vrlo često Vrlo često Često Vrlo rijetko Vrlo rijetko
Srčani poremećaji	Palpitacije/aritmije (uključujući bradikardiju i tahikardiju)	Manje često
Krvožilni poremećaji	Hipertenzija Hipotenzija	Vrlo rijetko Vrlo rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Respiratorni simptomi Suhoća nosne sluznice Dispneja	Često Manje često Rijetko

Poremećaji probavnog sustava	Suhoća usta Gastrointestinalni poremećaj	Vrlo često Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor Astenija	Vrlo često Često

Sljedeće nuspojave uočene su tijekom post-marketinške primjene brimonidina u kliničkoj praksi. Obzirom da su prijavljivane dobrovoljno od strane populacije koja predstavlja uzorak nepoznate veličine, ne može se procijeniti učestalost.

Klasifikacija organskog sustava	Nuspojave	Učestalost
Poremećaji oka	Svrbež vjeđa Iridociklitis	Nepoznato Nepoznato
Krvožilni poremećaji	Vazodilatacija	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Eritem Svrbež Osip Kožne reakcije	Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Edem lica	Nepoznato

Pedijatrijska populacija

Simptomi predoziranja brimonidinom kao što su gubitak svijesti, letargija, somnolencija, hipotenzija, hipotonija, bradikardija, hipotermija, cijanoza, bljedilo, depresija disanja i apneja prijavljeni su u novorođenčadi i dojenčadi u kojih je brimonidin korišten u sklopu liječenja kongenitalnog glaukoma (vidjeti dio 4.3.).

U tromjesečnom kliničkom ispitivanju faze III u djece u dobi od 2 do 7 godina s glaukomom koji nije odgovarajuće kontroliran beta blokatorima, zapažena je velika prevalencija somnolencije (55%) ako je u liječenje uključen brimonidin.

U 8% djece somnolencija je bila teška, a u 13% djece dovela je do prestanka liječenja brimonidinom. Incidencija somnolencije smanjivala se s povećanjem dobi djece te je bila najmanja u skupini djece u dobi od 7 godina (25%). Somnolencija je bila više uvjetovana tjelesnom težinom pa se tako češće javljala u skupini djece tjelesne težine ≤ 20 kg (63%), nego u skupini djece 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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Preoziranje

Oftalmičko preoziranje (odrasli)

U takvim slučajevima prijavljene reakcije uglavnom su odgovarale već navedenim nuspojavama.

Sistemska preoziranje kao rezultat nehotičnog gutanja (odrasli):

Dostupni su vrlo ograničeni podaci o nehotičnom gutanju brimonidina u odraslih osoba. Jedina do sada prijavljena nuspojava je hipotenzija. Prijavljena je kao hipotenzivna epizoda nakon koje je uslijedila povratna hipertenzija.

U slučajevima oralnog preoziranja drugim alfa-2 agonistima, zabilježeni su simptomi poput hipotenzije, astenije, povraćanja, letargije, sedacije, bradikardije, aritmije, mioze, apneje, hipotonije, hipotermije, depresije disanja i napadaja.

Liječenje oralnog preoziranja uključuje potpurnu i simptomatsku terapiju; potrebno je održavati bolesnikov dišni put prohodnim.

Pedijatrijska populacija

Objavljena su izvješća o ozbiljnim nuspojavama nakon slučajnog gutanja brimonidina u pedijatrijskih bolesnika. Ispitanici su doživjeli simptome depresije središnjeg živčanog sustava, obično privremenu komu ili smanjenu razinu svijesti, letargiju, somnolenciju, hipotoniju, bradikardiju, hipotermiju, bljedilo, depresiju disanja i apneju što je zahtijevalo prijem u intenzivnu njegu i intubaciju ako je bilo potrebno. U svim slučajevima je prijavljen potpuni oporavak obično unutar 6-24 sata.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

Zbog te selektivnosti ne izaziva midrijazu ni vazokonstrukciju krvnih žila mikrocirkulacijskog sustava povezanih s humanim retinalnim ksenograftima.

Farmakodinamički učinci

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

Dostupni podaci primjene u bolesnika s bronhijalnom astmom su ograničeni i ne ukazuju na nuspojave.

Brimonidin ima brz početak djelovanja, a maksimalni okularni hipotenzivni učinak postiže se dva sata nakon primjene. U dvama jednogodišnjim ispitivanjima pokazano je da brimonidin snižava intraokularni tlak u prosjeku za oko 4 do 6 mmHg.

Fluorofotometrijska ispitivanja u životinja i ljudi upućuju na dvojaki mehanizam djelovanja brimonidintartarata. Smatra se da brimonidin može sniziti intraokularni tlak reduciranjem stvaranja očne vodice i povećanjem uveoskleralnog otjecanja.

Klinička učinkovitost i sigurnost

Klinička ispitivanja pokazuju da je brimonidin učinkovit u kombinaciji s lokalno primijenjenim beta blokatorima. Kratkotrajna ispitivanja također pokazuju da brimonidin ima klinički značajan aditivni

učinak u kombinaciji s travoprostom (6 tjedana) i latanoprostom (3 mjeseca).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon okularne primjene 0,2 %-tne otopine dva puta dnevno tijekom 10 dana, koncentracije lijeka u plazmi bile su niske (srednja vršna koncentracija lijeka u plazmi iznosila je 0,06 ng/ml). Nakon višekratnog doziranja (dva puta dnevno tijekom 10 dana) došlo je do blagog nakupljanja lijeka u krvi. Površina ispod krivulje ovisnosti koncentracije lijeka u plazmi o vremenu za period od 12 sati pri stanju dinamičke ravnoteže (AUC_{0-12h}) iznosila je 0,31 ng*h/ml, u usporedbi s 0,23 ng*h/ml nakon prve doze.

Distribucija

Vezanje brimonidina na proteine plazme nakon lokalne primjene u 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 šarenici, cilijarnom tijelu te žilnici i mrežnici bile su 3 do 17 puta veće nego nakon jednokratne doze. U odsutnosti melanina ne dolazi do nakupljanja lijeka. Značenje vezanja na melanin u ljudi je nejasno. Nisu nađene značajne okularne nuspojave tijekom biomikroskopskog pregleda očiju u bolesnika liječenih brimonidinom u trajanju do jedne godine, niti je utvrđena bitnija okularna toksičnost u jednogodišnjem ispitivanju sigurnosti primjene u majmuna kojima su davane približno četiri puta veće doze brimonidintartarata od preporučene.

Biotransformacija

Nakon oralne primjene u ljudi, brimonidin se dobro apsorbira i brzo eliminira. Najveći dio doze (oko 75 %) izlučuje se urinom u obliku metabolita unutar pet dana. U urinu nije pronađen lijek u nepromijenjenom obliku. U ispitivanjima *in vitro* na životinjskoj i humanoj jetri pokazano je da je metabolizam brimonidina uglavnom posredovan aldehid oksidazom i citokromom P450. Iz toga se može zaključiti da se sistemska eliminacija brimonidina primarno odvija metabolizmom u jetri.

Eliminacija

U ljudi je srednji prividni poluvijek u sistemske cirkulaciji iznosio približno tri sata nakon okularne primjene.

Kinetički profil:

Vrijednosti C_{max} i AUC nakon lokalne primjene jednokratne doze od 0,08 %, 0,2 % i 0,5 % bile su približno proporcionalne primijenjenoj dozi.

Stariji bolesnici

Vrijednosti C_{max} , AUC i prividnog poluvijeka brimonidina nakon jednokratnog doziranja u starijih (u 65-godišnjih bolesnika i starijih) i mlađih bolesnika su slične, što upućuje na to da sistemska apsorpcija i eliminacija ne ovise o starosnoj dobi.

Prema podacima tromjesečnog kliničkog ispitivanja, koje je uključivalo starije bolesnike, sistemska izloženost brimonidinu bila je 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, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

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

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

Prije prvog otvaranja: 36 mjeseci
Nakon prvog otvaranja: upotrijebiti unutar 28 dana

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

1 bočica s plastičnim umetkom za kapanje i sa bijelim plastičnim zatvaračem sa 5 ml otopine
Veličina pakiranja: 1 x 5 ml.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bausch + Lomb Ireland Limited, 3013 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, D24PPT3,
Irska

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

HR-H-593660271

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. siječnja 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. travnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12. rujan 2022.