

# BRIMONIDIN HF

2 mg/ml капки за око, раствор

## ПРЕДЛОГ ТЕКСТ НА

### ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

## BRIMONIDIN HF / БРИМОНИДИН ХФ 2 mg/ml капки за око, раствор Brimonidine

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

BRIMONIDIN HF 2 mg/ml капки за око, раствор

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 ml раствор содржи 2 mg бримонидин тартрат, еквивалентно на 1.3 mg бримонидин.

*Ексципиенси со познат ефект:* содржи бензалкониум хлорид.

*За комплетната листа на ексципиенси видете дел 6.1*

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Капки за око, раствор.

Бистар, зеленикаво-жолт до светло зеленикаво-жолт раствор.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Намалување на покачен интраокуларен притисок (ИОП) кај пациенти со глауком со отворен агол или окуларна хипертензија.

- Како монотерапија кај пациенти кај кои локалната терапија со бета-блокатори е контраиндицирана.

- Како дополнителна терапија на други лекови за намалување на интраокуларниот притисок кога целниот ИОП не е постигнат со едно средство (види дел 5.1).

#### 4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

##### Дозирање

Препорачана доза кај возрасни (вклучувајќи ги и постарите лица)

Препорачаната доза е една капка Brimonidin HF во заболеното око (очи) два пати на ден, со растојание од приближно 12 часа. Не е потребно прилагодување на дозата за употреба кај постари пациенти.

##### Употреба при бубрежно и хепатално оштетување

Brimonidin HF не е испитуван кај пациенти со хепатално или бубрежно оштетување (види дел 4.4).



# BRIMONIDIN HF

2 mg/ml капки за око, раствор

## Педијатриска популација

Не се спроведени клинички студии кај адолесценти (од 12 до 17 години).

Brimonidin HF не се препорачува за употреба кај деца под 12 години и е контраиндициран кај новороденчиња и доенчиња (помалку од 2 години) (видете делови 4.3, 4.4 и 4.9). Познато е дека може да се појават тешки несакани реакции кај новороденчињата. Безбедноста и ефикасноста на Brimonidin HF не се утврдени кај деца на возраст од 2 до 12 години.

## Начин на администрација

Како и со сите капки за очи, за да се намали можната системска апсорпција, се препорачува лакрималната кеса да се компресира на медијалниот кантус (пунктална оклузија) една минута. Ова треба да се изврши веднаш по капнувањето на секоја капка. Ова може да резултира со намалување на системските несакани ефекти и зголемување на активноста на локалитет. За да избегнете контаминација на окото или капките за очи, не дозволувајте врвот на капачот да дојде во контакт со која било површина.

Ако треба да се користат повеќе од еден топичен офталмолошки лек, различните лекови треба да се инстилираат на растојание од 5-15 минути.

## **4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ**

- Преосетливост на активната супстанција или на некој од ексципиентите наведени во делот 6.1.
- Новороденчиња и доенчиња (помалку од 2 години) (види дел 4.8).
- Пациенти кои примаат терапија со инхибитор на моноамин оксидаза (MAO) и пациенти кои примаат антидепресиви кои влијаат на преносот на норадренергичните средства (на пр. трициклични антидепресиви и миансерин).

## **4.4 МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА**

### Педијатриска популација

Децата на возраст од 2 и повеќе, особено оние на возраст од 2-7 години и/или со тежина од  $\leq 20$  kg, треба да се третираат со претпазливост и внимателно да се следат поради високата инциденца и сериозноста на сомноленцијата (види дел 4.8).

### Срцеви нарушувања

Треба да се внимава при лекување на пациенти со тешки или нестабилни и неконтролирани кардиоваскуларни заболувања.

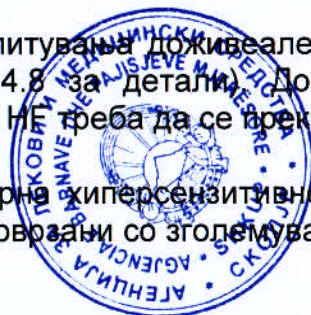
### Нарушувања на очите

Некои (12,7%) пациенти во клиничките испитувања доживеале окуларна алергиска реакција со Brimonidin HF (видете дел 4.8 за детали). Доколку се забележат алергиски реакции, третманот со Brimonidin HF треба да се прекине.

Пријавени се одложени реакции на окуларна хиперсензитивност со Brimonidin HF 0,2%, при што некои се пријавени дека се поврзани со зголемување на ИОП.

### Васкуларни нарушувања

Brimonidin HF треба да се користи со претпазливост кај пациенти со депресија, церебрална или коронарна инсуфициенција, феномен на Рејно, ортостатска



## BRIMONIDIN HF

### 2 mg/ml капки за око, раствор

хипотензија или тромбоангиитис облитеранс.

#### Хепатална и бубрежна инсуфициенција

Brimonidin HF не е испитуван кај пациенти со хепатално или бубрежно оштетување; треба да се користи претпазливост при лекување на такви пациенти.

#### Бензалкониум хлорид

Конзервансот во Brimonidin HF, бензалкониум хлорид, може да предизвика иритација на очите, симптоми на суви очи и може да влијае на солзниот филм и површината на рожницата. Пациентите треба да ги отстранат контактните леќи пред нанесувањето и да чекаат најмалку 15 минути пред повторно да ги стават. Познато е дека бензалкониум хлоридот ги обезбојува меките контактни леќи. Пациентите треба да избегнуваат контакт со меки контактни леќи.

Brimonidin HF треба да се користи со претпазливост кај пациенти со суви очи и кај пациенти кај кои рожницата може да биде загрозувана. Пациентите треба да се следат во случај на продолжена употреба.

#### **4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ ИЛИ ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИЈА**

Brimonidin HF е контраиндициран кај пациенти кои примаат терапија со инхибитор на моноамин оксидаза (MAO) и пациенти на антидепресиви кои влијаат на норадренагичниот пренос (на пр. трициклични антидепресиви и миазерин), (види дел 4.3).

Иако специфичните студии за интеракции со лекови не се спроведени со Brimonidin HF, треба да се земе во предвид можноста за адитивен или засилувачки ефект со депресанти на ЦНС (алкохол, барбитурати, опијати, седативи или анестетици).

Нема достапни податоци за нивото на циркулирачките катехоламини по администрацијата на Brimonidin HF. Сепак, се препорачува претпазливост кај пациенти кои земаат лекови кои можат да влијаат на метаболизмот и навлегувањето на циркулирачките амини, на пр. хлорпромазин, метилфенидат, резерпин.

По примената на Brimonidin HF, кај некои пациенти е забележано клинички незначително намалување на крвниот притисок. Се препорачува претпазливост кога се користат лекови како што се антихипертензивни и/или срцеви гликозиди истовремено со Brimonidin HF.

Се препорачува претпазливост при започнување (или менување на дозата) на истовремен системски агенс (без оглед на фармацевтската форма) кој може да комуницира со  $\alpha$ -адренергични агонисти или да интерферира со нивната активност, т.е. агонисти или антагонисти на адренергичните рецептори, на пр. (изопреналин, празосин).

#### **4.6 ФЕРТИЛИТЕТ, БРЕМЕНОСТА И ДОЕЊЕТО**

##### Бременост

Безбедноста на употреба за време на бременоста кај луѓето не е утврдена. Во студиите на животни, бримонидин тартрат не предизвика никакви тератогени ефекти. Кај зајациите, бримонидин тартрат, на плазма нивоа повисоки отколку што се постигнати за време на терапијата кај луѓето, се покажа дека предизвикува зголемена загуба пред имплантација и намалување на постнаталниот раст. Brimonidin HF треба да се користи за време на бременост само ако потенцијалната корист за мајката го надминува потенцијалниот ризик за фетусот. За да се намали системската апсорпција, видете во делот 4.2



# BRIMONIDIN HF

2 mg/ml капки за око, раствор

## Доење

Не е познато дали бримонидин се излучува во мајчиното млеко. Соединението се излучува во млекото на стаорецот во лактација. Brimonidin HF не треба да го користат жени кои дојат доенчиња.

## **4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ**

Brimonidin HF може да предизвика замор и/или поспаност, што може да ја наруши способноста за возење или ракување со машини. Brimonidin HF може да предизвика заматен и/или абнормален вид, што може да ја наруши способноста за возење или за ракување со машини, особено ноќе или при намалено осветлување. Пациентот треба да почека додека овие симптоми не исчезнат пред да вози или да ракува со машини.

## **4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА**

Најчесто пријавени АДР се сувост на устата, окуларна хиперемија и печење/печење, сите се јавуваат кај 22 до 25% од пациентите. Тие се обично минливи и вообичаено не се со сериозност што бара прекин на третманот.

Симптомите на окуларни алергиски реакции се појавиле кај 12,7% од испитаниците (предизвикувајќи повлекување кај 11,5% од испитаниците) во клиничките испитувања со почеток помеѓу 3 и 9 месеци кај повеќето пациенти.

Во секоја група на фреквенција, несаканите ефекти се претставени по редослед на намалување на сериозноста. Следниве терминологи се користени со цел да се класифицира појавата на несакани ефекти: Многу често ( $\geq 1/10$ ); Вообичаени ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); Невообичаени ( $\geq 1/1.000$  до  $< 1/100$ ); Ретки ( $\geq 1/10.000$  до  $< 1/1.000$ ); Многу ретко ( $< 1/10.000$ ), не е познато (не може да се процени од достапните податоци).

### *Нарушувања на имунолошкиот систем*

Невообичаени: системски алергиски реакции

### *Психијатриски нарушувања*

Невообичаени: депресија

Многу ретко: несоница

### *Нарушувања на нервниот систем*

Многу често: главоболка, поспаност

Често: вртоглавица, абнормален вкус

Многу ретко: синкопа

### *Нарушувања на очите*

Многу често:

- иритација на очите (хиперемија, печење и пецкање, пруритус, чувство на туѓо тело, конјунктивални фоликули)

- заматен вид

- алергиски блефаритис, алергиски блефароконјунктивитис, алергиски конјунктивитис, окуларна алергиска реакција и фоликуларен конјунктивитис

Често:

- локална иритација (хиперемија и едем на очните капаци, блефаритис, едем и исцедок на конјунктивата, окуларна болка и кинење)



## BRIMONIDIN HF

2 mg/ml капки за око, раствор

- фотофобија
- ерозија и боење на рожницата
- сувост на очите
- бланширање на конјуктивата
- абнормален вид
- конјунктивитис

Многу ретко: иритис, миоза

### *Срцеви нарушувања*

Невообичаени: палпитации/аритмии (вклучувајќи брадикардија и тахикардија)

### *Васкуларни нарушувања*

Многу ретко: хипертензија, хипотензија

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Вообичаени: симптоми на горните дишни патишта

Невообичаени: сувост на носот

Ретко: диспнеа

### *Гастроинтестинални нарушувања*

Многу често: сувост на устата

Често: гастроинтестинални симптоми

### *Општи нарушувања и состојби на местото на администрација*

Многу често: замор

Често: астенија

Следниве несакани дејства се идентификувани за време на пост-маркетиншката употреба на Brimonidin HF во клиничката пракса. Бидејќи тие се доброволно пријавени од популација со непозната големина, не може да се направи проценка на фреквенцијата.

### *Непознато: Нарушувања на очите*

- иридоциклитис (преден увеитис)

- чешање на очните капаци

### *Нарушувања на кожата и поткожното ткиво*

- Кожна реакција вклучувајќи еритем, едем на лицето, пруритус, осип и вазодилатација

Во случаи кога бримонидин се користел како дел од медицинскиот третман на вроден глауком, пријавени се симптоми на предозирање со бримонидин како губење на свеста, летаргија, поспаност, хипотензија, хипотонија, брадикардија, хипотермија, цијаноза, бледило, респираторна депресија и апнеја кај новороденчиња и доенчиња кои примаат бримонидин (види дел 4.3).

Во 3-месечна студија од фаза 3 кај деца на возраст од 2-7 години со глауком, несоодветно контролиран од бета-блокатори, беше пријавена висока преваленца на сомноленција (55%) со Alphagan како дополнителен третман. Кај 8% од децата, ова беше сериозно и доведе до прекин на третманот кај 13%. Инциденцата на сомноленција се намалувала со зголемувањето на возраста, најмалку кај 7-годишната возрастна група (25%), но била повеќе засегната од тежината, што се јавува почесто кај оние деца со тежина од  $\leq 20$  kg (63%) во споредба со оние со



# BRIMONIDIN HF

2 mg/ml капки за око, раствор

тежина >20 kg (25%) (види дел 4.4).

## Пријавување на несакани реакции

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

## 4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

### Офталмично предозирање (возрасни):

Во примените случаи, пријавените настани генерално биле оние кои веќе се наведени како несакани реакции.

### Системско предозирање како резултат на случајно голтање (Возрасни):

Има многу ограничени информации за случајно ингестија на бримонидин кај возрасни. Единствениот несакан настан пријавен до денес беше хипотензија. Беше објавено дека хипотензивната епизода била проследена со повратна хипертензија.

Третманот на орално предозирање вклучува супортивна и симптоматска терапија; треба да се одржуваат дишните патишта на пациентот.

Пријавено е дека оралните предозирање со други алфа-2-агонисти предизвикуваат симптоми како што се хипотензија, астенија, повраќање, летаргија, седација, брадикардија, аритмии, миоза, апнеја, хипотонија, хипотермија, респираторна депресија и напади.

### Педијатриска популација

Извештаи за сериозни несакани ефекти по ненамерно ингестија на Brimonidin HF од страна на педијатриски субјекти се објавени или пријавени. Испитаниците искусиле симптоми на депресија на ЦНС, типично привремена кома или ниско ниво на свест, летаргија, поспаност хипотонија, брадикардија, хипотермија, бледило, респираторна депресија и апнеја, и барале прием на интензивна нега со интубација доколку е индицирано. Сите испитаници беа пријавени дека целосно закрепнале, обично во рок од 6-24 часа.

## 5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

### 5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ ОСОБЕНОСТИ

Фармакотерапевтска група:

Фармакотерапевтска група: Симпатомиметици во терапија на глауком

АТС код: S01EA05

Бримонидин е агонист на алфа-2 адренергичен рецептор кој е 1000 пати поселективен за алфа-2 адренорецепторот од алфа-1 адренорецепторот.

Оваа селективност резултира со отсуство на мидријаза и отсуство на



## BRIMONIDIN HF

2 mg/ml капки за око, раствор

вазоконстрикција во микросадите поврзани со човечки ретинални ксенографи.

Локалната администрација на бримонидин тартарат го намалува интраокуларниот притисок (ИОП) кај луѓето со минимален ефект врз кардиоваскуларните или пулмоналните параметри.

Достапни се ограничени податоци за пациенти со бронхијална астма кои не покажуваат несакани ефекти.

Brimonidin HF има брз почеток на дејство, со врвен окуларен хипотензивен ефект забележан два часа по дозирањето. Во две 1-годишни студии, Brimonidin HF го намали IOP со просечни вредности од приближно 4-6 mmHg.

Флуорофотометриските студии кај животни и луѓе сугерираат дека бримонидин тартарат има двоен механизам на дејство. Се смета дека Brimonidin HF може да го намали IOP со намалување на формирањето на воден хумор и подобрување на увеосклералниот одлив.

Клиничките испитувања покажуваат дека Brimonidin HF е ефикасен во комбинација со локални бета-блокатори. Краткорочните студии исто така сугерираат дека Brimonidin HF има клинички релевантен адитивен ефект во комбинација со травопрост (6 недели) и латанопрост (3 месеци).

### 5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

#### а) Општи карактеристики

По окуларна администрација на 0,2% раствор два пати на ден во тек на 10 дена, плазматските концентрации беа ниски (просечната C<sub>max</sub> беше 0,06 ng/ml). Имаше мала акумулација во крвта по повеќекратни инстилации (2 пати на ден во тек на 10 дена). Областа под кривата на плазма концентрација-време во текот на 12 часа при стабилна состојба (AUC<sub>0-12h</sub>) беше 0,31 ng·hr/ml, во споредба со 0,23 ng·hr/ml по првата доза. Просечниот привиден полуживот во системската циркулација беше приближно 3 часа кај луѓето по локалното дозирање.

Врзувањето на бримонидин со плазма протеините по локално дозирање кај луѓето е приближно 29%.

Бримонидин реверзибилно се врзува за меланин во окуларните ткива, ин витро и ин vivo. По 2 недели окуларна инстилација, концентрациите на бримонидин во ирисот, цилијарното тело и хориоидната мрежница беа 3- до 17 пати повисоки од оние по единечна доза. Акумулацијата не се јавува во отсуство на меланин.

Значењето на врзувањето на меланин кај луѓето е нејасно. Сепак, не беше пронајдена значајна окуларна несакана реакција при биомикроскопско испитување на очите кај пациенти третирани со Brimonidin HF до една година, ниту беше пронајдена значајна окуларна токсичност за време на едногодишна студија за безбедност на очите кај мајмуни на кои им била дадена приближно четири пати поголема од препорачаната доза на бримонидин тартарат.

По орална администрација на човекот, бримонидин добро се апсорбира и брзо се елиминира. Поголемиот дел од дозата (околу 75% од дозата) се излучува како метаболити во урината во рок од пет дена; не е откриен непроменет лек во урината. Ин витро студиите, со користење на животински и човечки црн дроб, покажуваат дека метаболизмот е главно посредуван од алдехид оксидаза и цитохром P450. Оттука, системската елиминација се чини дека е првенствено хепаталниот метаболизам.

# BRIMONIDIN HF

## 2 mg/ml капки за око, раствор

Кинетички профил:

Не е забележано големо отстапување од пропорционалноста на дозата за C<sub>max</sub> и AUC во плазмата по единечна локална доза од 0,08%, 0,2% и 0,5%.

### б) Карактеристики кај пациентите

Карактеристики кај постари пациенти:

C<sub>max</sub>, AUC и очигледниот полуживот на бримонидин се слични кај постарите лица (субјекти 65 години или постари) по единечна доза во споредба со млади возрасни, што покажува дека неговата системска апсорпција и елиминација не се засегнати од возраста.

Врз основа на податоците од тримесечна клиничка студија, која вклучуваше постари пациенти, системската изложеност на бримонидин беше многу мала.

### **5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА**

Неклиничките податоци не откриваат посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, токсичност со повторени дози, генотоксичност, канцероген потенцијал, токсичност за репродукција.

## **6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ**

### **6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ**

Поливинил алкохол, натриум хлорид, натриум цитрат, лимонска киселина монохидрат, хлороводородна киселина и/или натриум хидроксид (за прилагодување на pH), вода за инјекции.

Конзерванс: бензалкониум хлорид.

### **6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ**

Не е применливо.

### **6.3 РОК НА УПОТРЕБА**

Пред првото отварање: 2 години од датумот на производство.

По првото отварање: 28 дена.

Секоја преостаната количина од растворот треба да се одстрани.

Да не се употребува по изминувањето на рокот на употреба.

### **6.4 ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА ЗА ЧУВАЊЕ**

Шишенцето да се чува во надворешното пакување, со цел да се заштити од светлина.

Да се чува на температура до 25<sup>0</sup>С.

Да се чува надвор од дофат и поглед за деца.

### **6.5 ПАКУВАЊЕ**



## **BRIMONIDIN HF**

**2 mg/ml капки за око, раствор**

Картонска кутија која содржи офталмолошки раствор BRIMONIDIN HF во полиетиленско пластично шише со капалка со мала густина. Шишето со капалка содржи 5 ml BRIMONIDIN HF стерилен офталмолошки раствор со полиетиленско пластично капаче со висока густина.

### **6.6 СПЕЦИЈАЛНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА ЗА ДИСПОЗИЦИЈА И РАЈКУВАЊЕ**

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани согласно локалните барања.

## **7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ И ПРОИЗВОДИТЕЛ**

Носител на одобрението за промет

ХЕМОФАРМ КОМЕРЦ ХЕМОФАРМ КОНЦЕРН и др.д.о.о.

ул. Митрополит Теодосиј Гологанов бр.60Б/1-5, Скопје, Р.Северна Македонија

## **8. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

## **9. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Јануари, 2023 година.

