

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Brimonal 2 mg/ml, picături oftalmice, soluție

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un mililitru picături oftalmice, soluție conține tartrat de brimonidină 2 mg

Un mililitru picături oftalmice, soluție conține 23 picături.

Excipienți: clorură de benzalconiu 0,05 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție.

Soluție limpede, galben-verzuie, ușor vâscoasă, practic lipsită de particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Reducerea presiunii intraoculare crescute (PIO) la pacienții cu glaucom cu unghi deschis sau hipertensiune oculară.

- Ca monoterapie la pacienții la care tratamentul topic cu beta-blocante este contraindicat.

- Ca terapie adjuvantă, în asociere cu alte medicamente care scad presiunea intraoculară, atunci când presiunea intraoculară țintă nu este atinsă cu un singur medicament (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doza recomandată la adulți și adolescenți (inclusiv vârstnici)

Doza recomandată este de o picătură în ochiul afectat de două ori pe zi, la intervale de aproximativ 12 ore. Nu este necesară nicio ajustare a dozei în cazul utilizării la pacienții vârstnici. Similar altor picături oftalmice, pentru a reduce absorbția sistemică, se recomandă ca sacul lacrimal să fie comprimat la nivelul unghiului palpebral (ocluzia canalului nazo-lacrimal) timp de un minut. Această manevră trebuie efectuată imediat după administrarea fiecărei picături.

Dacă este utilizat mai mult de un medicament oftalmic topic, diferitele medicamente trebuie instilate la intervale de 5-15 minute.

Utilizarea în insuficiența hepatică și renală

Nu a fost studiată administrarea brimonidinei la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală (vezi pct. 4.4).

Utilizarea la copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii clinice la adolescenți (vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani).

Nu este recomandată utilizarea de brimonidină la copiii cu vârsta sub 12 ani și este contraindicată la

sugari și nou-născuți (cu vârsta mai mică de 2 ani) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.9). Este cunoscut faptul că pot apărea reacții adverse severe la nou-născuți. Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea brimonidinei la copii.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la tartrat de brimonidină sau la oricare dintre excipienți.
- Nou-născuți și sugari (vezi pct. 4.8).
- Pacienți cărora li se administrează terapie antidepresivă cu inhibitori de monoaminooxidază (IMAO) și pacienți cu tratament antidepresiv care afectează transmisia noradrenergică (de exemplu antidepresive triciclice și mianserină).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Copiii cu vârsta de 2 ani și peste, în special cei cu vârsta cuprinsă între 2-7 ani și/sau cu greutate corporală <20 kg, trebuie tratați cu precauție și trebuie monitorizați datorită incidenței mari a somnolenței (vezi pct. 4.8).

Se recomandă prudență în tratamentul pacienților cu boli cardiovasculare severe, instabile sau necontrolate prin tratament.

În studiile clinice, unii pacienți (12,7%) au prezentat o reacție oculară de tip alergic la brimonidină (pentru detalii, vezi pct. 4.8). Dacă sunt observate reacții alergice, tratamentul cu brimonidină trebuie întrerupt.

Brimonidina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu depresie, insuficiență vasculară cerebrală sau insuficiență coronariană, sindrom Raynaud, hipotensiune arterială ortostatică sau tromboangită obliterantă.

Brimonidina nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală; se recomandă precauție în cazul tratamentului acestor pacienți.

Excipientul din acest medicament, clorura de benzalconiu poate determina iritarea ochilor. Trebuie evitat contactul cu lentilele de contact moi. Îndepărtați lentilele de contact înainte de administrare și așteptați cel puțin 15 minute înainte de reinșeție. Este cunoscut faptul că acest conservant determină modificarea de culoare a lentilelor de contact moi.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deși nu au fost efectuate studii specifice de interacțiune cu brimonidina, trebuie luată în considerare posibilitatea unui efect aditiv sau de potențare în cazul utilizării concomitente cu deprimantele SNC (alcool, barbiturice, opiacee, sedative sau anesteziice).

Nu există date cu privire la concentrația plasmatică a catecolaminelor circulante după administrarea de brimonidină. Totuși, la pacienții tratați cu medicamente care pot influența metabolizarea și recaptarea aminelor circulante, de exemplu clorpromazină, metilfenidat, rezepină, se recomandă precauție.

La unii pacienți, după administrarea de brimonidină au fost observate scăderi ale tensiunii arteriale, ne semnificative din punct de vedere clinic. Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente cu brimonidina a medicamentelor cum sunt medicamente antihipertensive și/sau glicozide cardiace.

Se recomandă prudență atunci când se începe tratamentul sau se modifică doza medicamentelor sistemice (indiferent de forma farmaceutică) care pot interacționa cu agoniștii α -adrenergici sau care interferează cu activitatea lor, de exemplu agoniștii sau antagoniștii receptorilor adrenergici, de exemplu izoprenalină, prazosin.

4.6 Sarcina și alăptarea

Siguranța utilizării la gravide nu a fost stabilită. În studiile efectuate la animale, tartratul de brimonidină nu a determinat niciun efect teratogen. La iepuri, tartratul de brimonidină a determinat o

creștere a avorturilor preimplantare și o reducere a creșterii postnatale, la concentrații plasmatice mai mari decât cele atinse la om, în timpul terapiei. Brimonidina trebuie utilizată în timpul sarcinii numai în cazul în care beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul potențial la făt.

Nu se cunoaște dacă brimonidina se excretă în lapte, la om. La femelele de șobolan care alăptează, substanța este excretată în lapte. Brimonidina nu trebuie utilizată de către femeile care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Brimonidina are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Ea poate provoca oboseală și/sau stare de somnolență, care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Brimonidina poate determina vedere încețoșată și/sau tulburări de vedere, care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, în special în cursul nopții sau în condiții de luminositate redusă. Pacientul trebuie să aștepte până când aceste simptome dispar înainte de a conduce sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt xerostomia, hiperemia oculară și arsuri/înțepături oculare, care apar la 22-25% dintre pacienți. Acestea sunt, de obicei, tranzitorii și în general, severitatea lor nu necesită întreruperea tratamentului.

Simptome de reacții alergice oculare (care au determinat întreruperea tratamentului la 11,5% din pacienți) au apărut la 12,7% dintre subiecții din studiile clinice, cu debut între 3 și 9 luni la majoritatea pacienților.

Reacțiile adverse raportate, însemnând mai mult de un caz izolat sunt enumerate mai jos, pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența reacțiilor adverse este definită astfel: foarte frecvente (≥ 1 din 10), frecvente (≥ 1 din 100 și <1 din 10), mai puțin frecvente (≥ 1 din 1000 și <1 din 100), rare (≥ 1 din 10000 și <1 din 1000), foarte rare (<1 din 10000), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasa de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Tulburări cardiace			Palpitații/aritmii (inclusiv tahicardie și bradicardie)		
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, somnolență	Amețeli, disgeuzie			Sincopă
Tulburări oculare	Iritație oculară inclusiv reacții alergice (hiperemie, arsuri și înțepături, prurit, senzație de corp străin, foliculi conjunctivali); vedere încețoșată.	Iritație locală (hiperemie a pleoapelor și edem, blefarită, edem conjunctival și secreții, durere oculară și lăcrimare), fotofobie, eroziuni și pete corneene, uscăciune			Irită (uveită anterioară), mioză

		oculară, albirea conjunctivei, tulburări de vedere, conjunctivită.			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Simptome respiratorii la nivelul tractului respirator superior	Uscăciune nazală	Dispnee	
Tulburări gastro- intestinale	Xerostomie	Simptome gastro- intestinale			
Tulburări vasculare					Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală	Astenie			
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții alergice sistemice		
Tulburări psihice			Depresie		Insomnie

În cazurile în care brimonidina a fost utilizată ca parte a tratamentului medical al glaucomului congenital, simptome de supradozaj, cum ar fi pierderea conștienței, hipotensiune arterială, hipotonie, bradicardie, hipotermie, cianoză și apnee au fost raportate la nou-născuții și sugarii cărora li s-a administrat brimonidină (vezi pct. 4.3).

Într-un studiu de fază III, desfășurat timp de 3 luni, la copii cu vârste cuprinse între 2-7 ani cu glaucom inadecvat controlat terapeutic cu beta-blocante, a fost raportată o incidență mare a somnolenței (55%) la administrarea de brimonidină ca tratament adjuvant. La 8% dintre copii, aceasta a fost severă și la 13% a condus la întreruperea tratamentului. Incidența somnolenței a scăzut odată cu creșterea vârstei, fiind mai puțin frecventă în grupa copiilor de 7 ani (25%), dar a fost influențată mai mult de greutate, apărând cu frecvență mai mare la copiii cu greutate <20 kg (63%), comparativ cu cei cu greutate > 20 kg (25%) (vezi pct. 4.4).

4.9 Supradozaj

Supradozajul oftalmic:

Nu există experiență la adulți în ceea ce privește supradozajul puțin probabil după administrarea oftalmică. Cu toate acestea, simptomele supradozajului cu brimonidină (inclusiv pierderea conștienței, hipotensiunea arterială, hipotonia, bradicardia, hipotermia, cianoza și apneea) au fost raportate la nou-născuții și sugarii cărora li s-au administrat brimonidină, ca parte a tratamentului medical al glaucomului congenital.

Supradozajul sistemic ca rezultat al ingestiei accidentale:

Au existat două cazuri de reacții adverse în urma ingestiei inadecvate a 9-10 picături de brimonidină de către subiecții adulți. Pacienții au prezentat un episod de hipotensiune arterială, urmat într-unul din cazuri, la aproximativ 8 ore de la ingestie, de hipertensiune de rebound. Ambele cazuri raportate au avut o recuperare completă în decurs de 24 de ore. Nu s-a observat nici o reacție adversă la un al

treilea pacient care a ingerat oral o cantitate necunoscută de brimonidină.

La copii și adolescenți, au fost publicate sau raportate reacții adverse grave, ca urmare a ingestiei neadecvate de brimonidină. Pacienții au prezentat simptome de deprimare a sistemului nervos central, de obicei comă temporară sau nivel scăzut al conștienței, hipotonie, bradicardie, apnee și hipotermie și au necesitat tratament în secția de terapie intensivă, cu intubare, dacă a fost cazul. Toate cazurile raportate au avut o recuperare completă, de obicei, în decurs de 6-24 ore.

S-a raportat că supradozajul pe cale orală a altor alfa₂-agoniști provoacă semne și simptome cum sunt hipotensiune arterială, astenie, vărsături, letargie, sedare, bradicardie, aritmii, mioză, apnee, hipotonie, hipotermie, deprimare respiratorie și convulsii.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: simpatomimetice pentru terapia glaucomului; codul ATC: S01EA05.

Brimonidina este un agonist al receptorilor alfa₂ adrenergici, de 1000 de ori mai selectiv pentru receptorii alfa₂-adrenergici comparativ cu receptorii alfa₁-adrenergici.

Această selectivitate determină lipsa midriazei și a vasoconstricției în teritoriul microvascular.

Administrarea topică a tartratului de brimonidină reduce presiunea intraoculară (PIO) la om, cu efect minim asupra parametrilor cardiovasculari sau pulmonari.

Datele limitate disponibile provenind de la pacienți cu astm bronșic nu evidențiază reacții adverse. Brimonidina are o acțiune cu debut rapid, cu atingerea efectului hipotensiv ocular maxim la două ore după administrare. În două studii cu durată de 1 an, brimonidina a redus PIO cu o valoare medie de aproximativ 4-6 mmHg.

Studiile fluorofotometrice efectuate la animale și la om sugerează că tartratul de brimonidină are un dublu mecanism de acțiune. Se crede că brimonidina poate reduce presiunea intraoculară prin reducerea formării umorii apoase și prin creșterea fluxului uveoscleral.

Studiile clinice arată că brimonidina este eficace în asociere cu beta-blocantele aplicate local. De asemenea, studiile pe termen scurt sugerează faptul că aceasta are un efect aditiv relevant din punct de vedere clinic în asociere cu travoprost (6 săptămâni) și latanoprost (3 luni).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

a) Caracteristici generale

După administrarea oftalmică a soluției de 0,2%, de două ori pe zi timp de 10 zile, concentrațiile plasmatică au fost mici (valoarea medie a C_{max} a fost 0,06 ng/ml). A fost observată o ușoară acumulare în sânge, după instilații multiple (de 2 ori pe zi timp de 10 zile). Aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp la starea de echilibru, pentru un interval de peste 12 ore (ASC_{0-12 ore}) a fost de 0,31 ng·oră/ml, comparativ cu 0,23 ng·oră/ml după prima doză. La om, după administrare topică, timpul mediu aparent de înjumătățire plasmatică a fost de aproximativ 3 ore.

La om, după administrare topică, brimonidina se leagă de proteinele plasmatică în proporție de aproximativ 29 %.

Brimonidina se leagă reversibil de melanină în țesuturile oculare, *in vitro* și *in vivo*. După 2 săptămâni de instilări oculare, concentrațiile de brimonidină în iris, corpul ciliar și corio-retină au fost de 3 până la de 17 ori mai mari decât cele după o doză unică. Acumularea nu se produce în absența melaninei. Semnificația legării de melanină la om nu este clară.

Cu toate acestea, în timpul examinării biomicroscopice oculare, la pacienții tratați cu brimonidină pentru o perioadă de până la un an, nu au fost observate reacții adverse oculare semnificative, iar într-un studiu de siguranță oculară, cu durată de un an, efectuat la maimuțe, cărora li s-a administrat o doză de tartrat de brimonidină de patru ori mai mare decât doza recomandată la om, nu s-a observat nicio toxicitate oculară semnificativă.

La om, după administrarea orală, brimonidina este absorbită bine și eliminată rapid. Cea mai mare parte din doză (aproximativ 75% din doză) a fost excretată în urină, sub formă de metaboliți, în decurs de cinci zile; în urină, nu a fost detectat medicament nemodificat. Studiile *in vitro*, în cadrul cărora s-a utilizat țesut hepatic uman și animal, au indicat faptul că metabolizarea este efectuată în proporție mare prin intermediul aldehidoxidazei și citocromului P450. Cu toate acestea, eliminarea sistemică pare să fie realizată în principal prin metabolizare hepatică.

Profilul cinetic:

După administrarea topică a unor doze unice de 0,08%, 0,2% și 0,5%, nu s-au observat deviații mari, dependente de doză, ale C_{max} plasmatice și ASC

b) Caracteristici la pacienți

Caracteristici la pacienții vârstnici:

După administrarea unei doze unice, la vârstnici (subiecți cu vârsta de 65 de ani sau peste), C_{max} , ASC și timpul aparent de înjumătățire plasmatică ale brimonidinei sunt similare cu cele observate la adulții tineri, indicând faptul că absorbția sistemică și eliminarea brimonidinei nu sunt influențate de vârstă. Pe baza datelor dintr-un studiu clinic cu durata de 3 luni, care a inclus pacienți vârstnici, expunerea sistemică la brimonidină a fost foarte mică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, potențialul carcinogen, toxicitatea asupra funcției de reproducere,

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Acid tartric
Tartrat de sodiu dihidrat
Hipromeloză
Clorură de benzalconiu
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea p-H-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani
28 de zile după prima deschidere a flaconului

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.
După prima deschidere, a se păstra la temperaturi sub 25°C.
A nu se păstra la frigider.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din PEJD prevăzut cu picurător din PEJD a 5 ml picături oftalmice, soluție
Cutie cu 3 flacoane din PEJD prevăzute cu picurător din PEJD a 5 ml picături oftalmice, soluție

Cutie cu un flacon din PEJD prevăzut cu picurător din PEJD a 10 ml picături oftalmice, soluție

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UNIMED PHARMA spol.s.r.o.
Oriešková 11, 821 05 Bratislava
Republica Slovacă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

1361/2008/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare-Decembrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie, 2018