

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Brimonidină Rompharm 2 mg/ml picături oftalmice, soluție

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare mililitru soluție conține tartrat de brimonidină 2 mg, echivalent cu brimonidină 1,3 mg.

Excipienți:

Un mililitru soluție conține clorură de benzalconiu 0,05 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție.

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

pH: 5,6 – 6,6

Osmolalitate: 270 – 330 mOsmol/kg

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată la adulți (inclusiv vârstnici)

Doza recomandată este de o picătură de Brimonidină Rompharm 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.

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).

Brimonidină Rompharm nu este recomandat la copiii cu vârsta sub 12 ani și este contraindicat la sugari și nou-născuți (cu vârsta sub 2 ani) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.9). Este cunoscut faptul că pot apărea reacții adverse severe la nou-născuți. Siguranța și eficacitatea medicamentului Brimonidină Rompharm nu au fost stabilite la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani.

Mod de administrare

Administrare oftalmică.

Similar altor picături oftalmice, pentru a reduce absorbția sistemică, se recomandă comprimarea sacului lacrimal la nivelul unghiului palpebral (ocluzia canalului nazo-lacrimal) timp de un minut. Această manevră trebuie efectuată imediat după administrarea fiecărei picături. Acest lucru poate duce la o scădere a incidenței reacțiilor adverse sistemice și la o creștere a activității locale. Pentru a evita contaminarea ochiului sau a picăturilor oftalmice, nu este permis ca vârful picurător să intre în contact cu nicio suprafață.

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

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Nou-născuți și sugari (cu vârsta sub 2 ani) (vezi pct. 4.8).
- Alăptare (vezi pct. 4.6)
- Pacienți cărora li se administrează terapie antidepresivă cu inhibitori de monoaminooxidază (MAO) și pacienți cu tratament antidepresiv care afectează transmisia noradrenergică (de exemplu antidepresive triciclice și mianserină).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Copii și adolescenți

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 strict, din cauza incidenței mari și a severității somnolenței (vezi pct. 4.8).

Tulburări cardiace

Trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu boli cardiovasculare severe sau instabile și necontrolate.

Tulburări oculare

În studiile clinice, unii pacienți (12,7%) au prezentat o reacție oculară de tip alergic când au fost tratați cu brimonidină (vezi pct. 4.8 pentru detalii). În cazul în care se observă reacții alergice, tratamentul cu Brimonidină Rompharm trebuie întrerupt.

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate oculară tardivă în cazul utilizării de brimonidină 2 mg/ml, unele dintre acestea fiind raportate ca fiind asociate cu o creștere a PIO.

Tulburări vasculare

Brimonidină Rompharm trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu depresie, insuficiență cerebrală sau coronariană, fenomen Raynaud, hipotensiune arterială ortostatică sau tromboangieită obliterantă.

Insuficiență hepatică și renală

Brimonidina nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală; trebuie să se utilizeze cu prudență în tratamentul acestor pacienți.

Clorură de benzalconiu

Acest medicament conține 0,5 mg clorură de benzalconiu în fiecare ml.

Clorura de benzalconiu poate provoca iritații oculare, simptome de xeroftalmie și poate afecta filmul lacrimal și suprafața corneei. Pacienții trebuie să îndepărteze lentilele de contact înainte de utilizare și să aștepte cel puțin 15 minute înainte de a le reinsera. Clorura de benzalconiu poate fi absorbită de lentilele de contact moi și este cunoscut faptul că le modifică culoarea. Pacienții trebuie să evite contactul cu lentilele de contact moi.

Brimonidină Rompharm trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu xeroftalmie și la pacienții la care cornea poate fi compromisă. Pacienții trebuie monitorizați în caz de utilizare prelungită.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Brimonidină Rompharm este contraindicat la pacienții tratați cu inhibitori ai monoaminoxidazei (MAO) și la pacienții care utilizează antidepressive care afectează transmisia noradrenergică (de exemplu, antidepressive triciclice și mianserină) (vezi pct. 4.3).

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

Nu sunt disponibile date privind concentrațiile plasmatice ale catecolaminelor circulante după administrarea de brimonidină. Cu toate acestea, se recomandă prudență la pacienții tratați cu medicamente care pot afecta metabolizarea și absorbția aminelor circulante, de exemplu clorpromazină, metilfenidat, rezerpină.

După administrarea de brimonidină, la unii pacienți s-au observat scăderi nesemnificative din punct de vedere clinic ale tensiunii arteriale. Se recomandă prudență la utilizarea unor medicamente precum antihipertensivele și/sau glicozidele cardiace concomitent cu Brimonidină Rompharm.

Se recomandă prudență la inițierea (sau modificarea dozei) tratamentului concomitent, cu administrare sistemică, cu o substanță (indiferent de forma farmaceutică) care poate interacționa cu agoniștii alfa-adrenergici sau poate interfera cu activitatea acestora, adică agoniști sau antagoniști ai receptorilor adrenergici (de exemplu, izoprenalină, prazosin).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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. Pentru a se reduce absorbția sistemică, vezi pct. 4.2

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă brimonidina se excretă în lapte la om. La femelele de șobolan care alăptează, substanța este excretată în lapte. Brimonidina este contraindicată la femeile care alăptează (vezi pct. 4.3).

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

Brimonidină Rompharm 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 luminozitate 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 ce au apărut la 12,7% dintre subiecții (și au determinat întreruperea tratamentului la 11,5% din pacienți) din studiile clinice, cu debut între 3 și 9 luni la majoritatea pacienților.

În cadrul fiecărei categorii a frecvenței de apariție a reacțiilor adverse, acestea sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvența reacțiilor adverse este definită astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente: reacții alergice sistemice

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: depresie

Foarte rare: insomnie

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: cefalee, somnolență

Frecvente: amețeli, disgeuzie

Foarte rare: sincopă

Tulburări oculare

Foarte frecvente:

- iritație oculară (hiperemie, arsuri și înțepături, prurit, senzație de corp străin, foliculi conjunctivali)
- vedere încețoșată.
- blefarită alergică, blefaroconjunctivită alergică, conjunctivită alergică, reacție alergică la nivel ocular și conjunctivită foliculară

Frecvente:

- iritație locală (hiperemie și edem al pleoapelor, blefarită, edem conjunctival și secreții, durere oculară și lăcrimare)
- fotofobie
- eroziuni și pete corneene
- xeroftalmie
- albirea conjunctivei
- tulburări de vedere
- conjunctivită

Foarte rare:

- irită
- mioză

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: palpitații/aritmii (incluzând tahicardie și bradicardie)

Tulburări vasculare

Foarte rare: hipertensiune arterială, hipotensiune arterială

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: simptome la nivelul tractului respirator superior

Mai puțin frecvente: uscăciune nazală

Rare: dispnee

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: xerostomie

Frecvente: simptome gastrointestinale

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: oboseală

Frecvente: astenie

Următoarele reacții adverse au fost identificate în timpul utilizării după punerea pe piață a brimonidinei în practica clinică. Deoarece acestea sunt raportate în mod voluntar de la o populație de mărime necunoscută, nu se pot face estimări ale frecvenței.

Tulburări oculare

Cu frecvență necunoscută:

- iridociclită (uveită anterioară)
- prurit palpebral

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Cu frecvență necunoscută:

- reacție cutanată, incluzând eritem, edem facial, prurit, erupție cutanată tranzitorie și vasodilatație.

Copii și adolescenți

În cazurile în care brimonidina a fost utilizată ca parte a tratamentului medical al glaucomului congenital, la nou-născuții și sugarii au fost raportate simptome de supradozaj cu brimonidină, cum ar fi pierdere a conștienței, letargie, somnolență, hipotensiune arterială, hipotonie, bradicardie, hipotermie, cianoză, paloare, deprimare respiratorie și apnee (vezi pct. 4.3)

Într-un studiu de fază 3, cu durata de 3 luni, efectuat la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 7 ani cu glaucom controlat inadecvat cu beta-blocante, s-a raportat o prevalență crescută a somnolenței (55%) când s-a administrat brimonidina ca tratament adjuvant. La 8% dintre copii, aceasta a fost severă, iar la 13% dintre aceștia această reacție adversă a dus la întreruperea tratamentului. Incidența somnolenței a scăzut odată cu creșterea vârstei, fiind cea mai scăzută la grupa de vârstă de 7 ani (25%), dar a fost mai mult influențată de greutatea corporală decât de vârstă, apărând mai frecvent la copiii cu greutatea ≤ 20 kg (63%), comparativ cu cei cu greutatea >20 kg (25%) (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478-RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Supradozaj oftalmic (adulți):

În cazurile cunoscute de supradozaj oftalmic, evenimentele raportate au fost, în general, cele deja enumerate ca reacții adverse.

Supradozajul sistemic ca rezultat al ingestiei accidentale (adulți):

Există informații foarte limitate cu privire la ingestia accidentală de brimonidină la adulți. Singurul eveniment advers raportat până în prezent a fost hipotensiunea arterială. S-a raportat că episodul hipotensiv a fost urmat de hipertensiune arterială de rebound.

Tratamentul supradozajului oral include terapie de susținere și simptomatică; trebuie menținută permeabilitatea căilor respiratorii ale pacientului.

S-a raportat că supradozajul pe cale orală cu alți alfa-2-agoniști a provocat simptome precum hipotensiune arterială, astenie, vărsături, letargie, sedare, bradicardie, aritmii, mioză, apnee, hipotonie, hipotermie, hipotermie, deprimare respiratorie și convulsii.

Copii și adolescenți

Au fost publicate sau raportate cazuri de reacții adverse grave în urma ingerării accidentale de brimonidină de către subiecți copii și adolescenți. Pacienții au prezentat simptome de deprimare a sistemului nervos central, de obicei comă temporară sau nivel scăzut al conștienței, letargie, somnolență, hipotonie, bradicardie, hipotermie, paloare, deprimare respiratorie și apnee și au necesitat tratament în secția de terapie intensivă, cu intubare, dacă a fost cazul. S-a raportat că toți subiecții și-au revenit complet, de obicei în decurs de 6 până la 24 de ore.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Brimonidina este un agonist al receptorilor alfa-2 adrenergici, de 1000 de ori mai selectiv pentru receptorii alfa2-adrenergici, comparativ cu receptorii alfa-1-adrenergici. Această selectivitate determină lipsa midriazei și a vasoconstricției în teritoriul microvascular, asociată cu xenogrefele de retină umană.

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 sub formă de picături oftalmice are o acțiune cu debut rapid, cu atingerea efectului hipotensiv ocular maxim la două ore după administrare. În două studii cu durata 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 eficientă în asociere cu beta-blocantele administrate topic. 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

Absorbție

După administrarea oftalmică a soluției de 0,2%, de două ori pe zi timp de 10 zile, concentrațiile plasmatice au fost mici (valoarea medie a C_{max} a fost 0,06 ng/ml). A fost observată o ușoară acumulare în sânge, după administrări repetate (de 2 ori pe zi, timp de 10 de zile). Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp la starea de echilibru, pentru un interval de peste 12 ore (ASC_{0-12h}) 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.

Distribuție

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

Brimonidina se leagă reversibil de melanină în țesuturile oculare, *in vitro* și *in vivo*. După 2 săptămâni de administrare oftalmică, 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 durata 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.

Eliminare

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.

Liniaritate/Non-liniaritate

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

Grupe speciale de pacienți

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 sau toxicitatea asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Alcool polivinilic
Clorură de benzalconiu
Clorură de sodiu
Acid citric monohidrat
Citrát trisodic dihidrat
Acid clorhidric sau hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După prima deschidere a flaconului: a se utiliza în decurs de 28 de zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon alb din polietilenă, prevăzut cu dop picurător alb din polietilenă și capac alb din polietilenă cu inel de siguranță care asigură etanșeitatea, introdus într-o cutie de carton.

Mărimea de ambalaj: 1×5 ml

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Rompharm Company S.R.L.
Str. Eroilor, nr.1A, Otopeni 075100, Jud. Ilfov
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14828/2022/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Decembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2022