**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

**1. NÁZOV LIEKU**

BRIMONAL 0,2 %

očná roztoková instilácia

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Brimonidíniumtartarát 2,0 mg v 1ml vodného roztoku.

1 ml obsahuje 23 kvapiek.

Pomocná látka so známym účinkom: tento liek obsahuje 0,05 mg benzalkóniumchloridu v 1 ml

roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Očná roztoková instilácia

Vzhľad lieku: číry zelenožltý slabo viskózny roztok.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Očná roztoková instilácia Brimonal0,2 % je indikovaná na liečbu u pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom, s očnou hypertenziou, u ktorých je liečba topickými betablokátormi kontraindikovaná a/alebo u ktorých je známa, alebo predpokladaná intolerancia na liečbu topickými betablokátormi. Brimonal0,2 % sa môže používať v monoterapii, alebo ako doplnková liečba, pokiaľ vnútroočný tlak nie je adekvátne kontrolovaný topickými betablokátormi.

Brimonal0,2 % je určený dospelým pacientom.

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Dávkovanie

Doporučená dávka je jedna kvapka Brimonalu0,2 % do postihnutého oka (očí) dvakrát denne, s časovým odstupom 12 hodín.

U starších pacientov nie je nutná úprava dávkovania.

Brimonal0,2 % nebol skúšaný u pacientov s poškodením pečene, alebo obličiek.

*Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Brimonal0,2 % u detí nebola doteraz stanovená.

Spôsob podávania: Podanie do oka

Ako u všetkých očných instilácií aj u Brimonal0,2 % sa odporúča na zníženie možnej systémovej absorpcie po vkvapnutí kvapky hneď zatlačiť na slzník v oblasti vnútorného očného kútika po dobu jednej minúty.

Ak sa používa viac ako jeden topický oftalmologický liek, rozdielne lieky by sa mali aplikovať s odstupom 5 až 15 minút.

**4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti liečení inhibítormi monoaminooxidázy a antidepresívami, ktoré ovplyvňujú noradrenergný prenos (napr. tricyklické a tetracyklické antidepresíva).

Kontraindikované je použitie lieku u detí a mladistvých do 18 rokov, a u matiek v období laktácie.

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

U niekoľkých novorodencov užívajúcich brimonidíniumtartarát 0,2 % ako súčasť liečby vrodeného glaukómu sa vyskytli príznaky predávkovania brimonidínom.

Potrebná je opatrnosť pri liečbe pacientov s vážnym, nestabilným, alebo neliečeným kardiovaskulárnym ochorením.

U niektorých pacientov (12,7%) liečených brimonidíniumtartarátom 0,2 % sa v klinických štúdiách vyskytli očné alergické reakcie (pozri časť 4.8). Pri výskyte alergickej reakcie by sa mala liečba Brimonal0,2 % ukončiť.

Brimonal0,2 % by sa mal s opatrnosťou používať u pacientov s depresiou, mozgovou a/alebo koronárnou insuficienciou, Raynaudovým syndrómom, ortostatickou hypotenziou a s thromboangiitis obliterans.

Brimonal0,2 % nebol skúšaný u pacientov s poškodením pečene, alebo obličiek, preto je pri liečbe takýchto pacientov nutná zvýšená opatrnosť.

Liek obsahuje konzervačnú látku benzalkóniumchlorid, ktorý môže spôsobiť podráždenie očí,

príznaky suchých očí a môže ovplyvniť slzný film a povrch rohovky. Liek sa musí používať

s opatrnosťou u pacientov so suchými očami a u pacientov, ktorí môžu mať poškodenú rohovku.

V prípade dlhodobého používania musia byť pacienti monitorovaní.

Pacient nesmie súčasne s používaním lieku nosiť mäkké kontaktné šošovky, pretože benzalkóniumchlorid spôsobuje ich odfarbenie. Kontaktné šošovky je potrebné pred aplikáciou vybrať a následne počkať aspoň 15 minút pred ich opätovným vložením.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Brimonal 0,2 % je kontraindikovaný u pacientov liečených inhibitormi monoaminooxidázy (MAO) a

antidepresívami, ktoré ovplyvnujú noradrenergný prenos (napr.: tricyklické antidepresíva a miaserin)

(pozri časť 4.3.).

Hoci neboli uskotočnené žiadne interakčné štúdie má sa zvážiť možnosť, že Brimonal0,2 % zosilňuje účinok látok, ktoré majú tlmivý vplyv na CNS (napr. alkohol, barbituráty, opiáty, sedatíva alebo anestetiká).

Neexistujú údaje o hladine cirkulujúcich katecholamínov po podaní Brimonal0,2 %. Napriek tomu sa však doporučuje opatrnosť u pacientov užívajúcich lieky, ktoré môžu ovplyvniť metabolizmus a spätné vychytávanie cirkulujúcich amínov (napr. chlorpromazin, metylfenidát, rezerpin).

Po podaní brimonidíniumtartarátu 0,2 % bolo u niektorých pacientov zaznamenané klinicky nevýznamné zníženie krvného tlaku. Preto sa pri súčasnom používaní Brimonal0,2 % a antidepresív, alebo srdcových glykozidov odporúča zvýšená opatrnosť.

Odporúča sa tiež opatrnosť pri začatí (alebo zmene dávky) súbežnej liečby systémovým liekom (bez ohľadu na liekovú formu), ktorý môže spôsobiť interakciu s alfa-adrenergnými antagonistami alebo zasahovať do ich účinku, napr. agonisty, alebo antagonisty adrenergných receptorov (napr. isoprenalin, prazosin).

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Gravidita

Bezpečnosť používania Brimonal0,2 % v čase tehotenstva u ľudí nebola doteraz stanovená.

Brimonal0,2 % sa má v tehotenstve používať len vtedy, keď potenciálny prínos liečby pre matku prevažuje potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe či sa brimonidíniumtartarát vylučuje do ľudského materského mlieka. Vylučuje sa však do mlieka potkanov.

Brimonal0,2 % by sa preto nemal používať u dojčiacich žien.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách nemal brimonidíniumtartarát teratogénne účinky. U králikov brimonidíniumtartarát pri plazmatických hladinách vyšších než hladiny, ktoré sú dosahované pri liečbe u ľudí, spôsoboval zvýšený počet strát oplodneného vajíčka a popôrodné zníženie rastu.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Brimonal0,2 % môže spôsobiť únavu a/alebo ospalosť, ktoré môžu zhoršiť schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje. Ďalej môže Brimonal0,2 % spôsobiť rozmazané videnie alebo poruchy videnia, ktoré môžu narušiť schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje, a to predovšetkým za zhoršenej viditeľnosti.

Pacient by mal počkať kým tieto príznaky nevymiznú pred vedením alebo obsluhou strojov.

**4.8 Nežiaduce účinky**

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky sú pocit sucha v oku, očná hyperémia a pálenie/bodanie v očiach, ktoré sa vyskytli u 22 – 25 % pacientov. Sú obyčajne prechodné a bežne nevyžadujú prerušenie liečby.

V klinických štúdiách sa symptómy očných alergických reakcií prejavili u 12,7 % pacientov (boli príčinou prerušenia liečby u 11,5% pacientov), u väčšiny pacientov sa objavili medzi 3 až 9 mesiacom liečby.

V každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti. Nasledujúca terminológia bola použitá tak, aby klasifikovala frekvenciu výskytu nežiaducich účinkov.

Veľmi časté (vyskytujú sa u viac ako 1 z 10 pacientov):

Časté (vyskytujú sa u menej ako 1 z 10 pacientov):

Menej časté (vyskytujú sa u menej ako 1 zo 100 pacientov):

Zriedkavé (vyskytujú sa u menej ako 1 z 1000 pacientov)

Veľmi zriedkavé (vyskytujú sa u menej ako 1 z 10 000 pacientov):

Neznáme (z dostupných údajov nemožno odhadnúť)

Poruchy srdca

Menej časté: palpitácie a arytmie (zahrňujúce bradykardiu a tachykardiu)

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: bolesť hlavy, ospalosť

Časté: závrate, poruchy chuti

Veľmi zriedkavé: synkopa

Poruchy oka

Veľmi časté:

podráždenie očí (očná hyperémia, pocit bodania a pálenia očí, pocit cudzieho telieska v oku, folikuly spojovky, svrbenie očí)

rozmazané videnie

alergická blefaritída, alergická blefarokonjunktívitída, alergická konjunktivitída,očná alergická reakcia a folikulárna konjunktivitída

Časté:

Lokálne podráždenie (hyperémia mihalníc, opuch mihalníc, blefaritída, bolesť očí, slzenie,

výtok zo spojoviek, opuch spojoviek), fotofóbia, erózia rohovky, pocit sucha v oku, vyblednutie spojovky, abnormálne videnie, zápal spojoviek.

Veľmi zriedkavé:

zápal dúhovky (predná uveitída), mióza

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: symptómy na horných dýchacích cestách

Menej časté: suchosť nosnej sliznice

Zriedkavé: dyspnoe

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: sucho v ústach

Časté: gastrointestinálne symptómy

Poruchy ciev

Veľmi zriedkavé: hypertenzia, hypotenzia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: únava

Časté: asténia

Poruchy imunitného systému

Menej časté: systémové alergické reakcie

Psychické poruchy

Menej časté: depresia

Veľmi zriedkavé: insomnia

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené v postmarketingovom použití Brimonalu 0,2 % v klinickej praxi. Pretože boli hlásené dobrovoľne od populácie neznámeho počtu, nie je známa frekvencia výskytu.

Neznáme:

Poruchy oka

Iridocyklitida ( uveitis anterior)

Svrbenie viečok

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Kožná reakcia vrátane erytému, opuch tváre,svrbenie, vyrážky a vazodilatácia

Pediatrická populácia

Príznaky z predávkovania brimonidínom, ako je strata vedomia, letargia, somnolencia, hypotónia hypotenzia, bradykardia, hypotermia, cyanóza, bledosť, poruchy dýchania a apnoe, boli hlásené u niekoľkých novorodencov a dojčiat ktorým bola očná instilácia s obsahom brimonidíniumtartarátu 0,2 % podávaná ako súčasť liečby vrodeného glaukómu.( pozri časť 4. 3.)

V trojmesačnej štúdii u detí vo veku 2 – 7 rokov s glaukómom nedostatočne liečených beta-blokátormi kde bol Brimonal 0,2% použitý ako doplnková terapia, bol hlásený zvýšený výskyt somnolencie (55%). U 8 % detí bola somnolencia vážna a u 13 % viedla k prerušeniu liečby. Výskyt somnolencie klesal so zvyšujúcim sa vekom, najmenší výskyt bol u 7-ročných detí (25%), oveľa viac však bol tento výskyt ovplyvnený telesnou hmotnosťou. Výskyt u detí s telesnou hmotnosťou ≤ 20 kg bol 63 % v porovnaní so skupinou s telesnou hmotnosťou väčšou ako 20 kg (pozri časť 4 . 4.).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

Očné predávkovanie (dospelí)

V hlásených prípadoch sú reakcie podobné ako nežiaduce účinky, ktoré sú uvedené vyššie.

Systémové predávkovanie následkom náhodného požitia:

Informácie ohľadom náhodného požitia brimonidínu u dospelých sú veľmi obmedzené. Jedený

zaznamenaný nežiaduci účinok bola hypotenzia. Bola hlasená ako hypotenzná epizóda, ktorá bola

nasledovaná hypertenziou.

Pacient užil asi 10 kvapiek lieku. Niekoľko hodín po užití prekonal epizódu hypotenzie a potom približne 8 hodín po užití nástup hypertenzie.

Liečba po perorálnom predávkovaní zahŕňa podpornú a symptomatickú liečbu. Musí byť zabezpečená

priechodnosť dýchacích ciest.

Pri perorálnom predávkovaní inými alfa-2-agonistami boli zaznamenané symptómy ako hypotenzia, asténia, vracanie, letargia, sedácia, bradykardia, arytmia, mióza, útlm dychu a kŕče.

Pediatrická populácia

Boli taktiež hlásené nežiaduce účinky pri náhodnom požití brimonidínu deťmi. Jednalo sa o symptómy

depresie CNS, krátkodobá kóma, poruchy vedomia, letargia, ospalosť, hypotónia, bradykardia,

hypotermia, bledosť, poruchy dychu, apnoe a vyžadovali intenzívnu starostlivosť prípadne intubáciu.

U všetkých subjektov bolo hlásené úplné odoznenie príznakov počas 6 – 24 hodín.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologiká, sympatomimetiká na liečbu glaukómu

ATC kód: S01EA05

Mechanizmus účinku

Brimonidín je agonista alfa-2 adrenergných receptorov, ktorý je tisíckrát viac selektívny na alfa-2 adrenoreceptory než na alfa-1 adrenoreceptory.

Táto selektivita spôsobuje neprítomnosť mydriázy a vazokonstrikcie v mikrocievach asociovaných s ľudským retinálnym xenografom.

Farmakodynamické účinky

Topické podanie brimonidíniumtartarátu u ľudí znižuje vnútroočný tlak (VOT) s minimálnym účinkom na kardiovaskulárne, alebo pulmonárne parametre.

U pacientov trpiacich bronchiálnou astmou sú k dispozícii obmedzené údaje ukazujúce nulový výskyt nežiaducich účinkov.

Brimonidíniumtartarát 0,2 % má rýchly nástup účinku, maximálny hypotenzívny účinok na oči dosahuje 2 hodiny po podaní. Vo vykonaných štúdiách brimonidíniumtartarát 0,2 % znižoval VOT priemerne o 4-6 mm Hg.

Štúdie na zvieratách a ľuďoch nasvedčujú tomu, že brimonidíniumtartarát má dvojaký mechanizmus účinku. Brimonidíniumtartarát 0,2 % zrejme znižuje VOT znížením tvorby komorového moku a zvýšením uveosklerálneho odtoku**.**

* 1. **Farmakokinetické vlastnosti**

1. **Všeobecná charakteristika**

Po očnom podaní 0,2 % roztoku brimonidíniumtartarátu dvakrát denne po dobu 10 dní boli plazmatické koncentrácie nízke (priemerná Cmax bola 0,06 ng/ml). Po opakovanom vkvapnutí (2-krát denne po dobu 10 dní) došlo k miernej akumulácii v krvi. Plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie v čase bola po 12 hodinách v steady-state (AUC0-12h) 0,31 ng/hod/ml, v porovnaní s 0,23 ng/hod/ml po prvej dávke. Priemerný polčas v systémovom obehu u ľudí bol po topickej dávke približne 3 hodiny. Väzba brimonidinu na proteiny plazmy je po topickom podaní u ľudí približne

29 %.

Brimonidin sa *in vitro* a *in vivo* reverzibilne viaže na melanin v očných tkanivách. Po 2 týždňoch aplikácie do oka boli koncentrácie brimonidinu v dúhovke a cievovke 3 až 17-krát vyššie než po jednorázovej dávke. Pri chýbaní melanínu nedochádza ku akumulácii.

Význam väzby na melanin u ľudí je nejasný. Avšak pri biomikroskopickom vyšetrení pacientov liečených Brimonidíniumtartarátom 0,2 % po dobu až 1 roku neboli zistené významné nežiaduce účinky na oči, ani nebola zistená významná očná toxicita počas jednoročnej štúdie na bezpečnosť očného podávania u opíc, ktoré dostávali asi 4-násobné dávky, ako je odporúčaná dávka brimonidíniumtartarátu.

Po perorálnom podaní u ľudí je brimonidin dobre absorbovaný a rýchlo eliminovaný. Podstatná časť dávky (asi 75 %) sa vylučuje močom vo forme metabolitov v pribehu 5 dní. *In vitro* štúdie používajúce zvieraciu a ľudskú pečeň ukazujú, že metabolizmus je sprostredkovaný hlavne aldehydoxidázou a cytochromom P450. Systémová eliminácia je zrejme primárne sprostredkovaná hepatálnym metabolizmom. Urinárna exkrécia je hlavnou cestou eliminácie brimonidínu a jeho metabolitov.

Farmakokinetický vzťah

Po jednorázovej topickej dávke 0,08%, 0,2% a 0,5% bola pozorovaná veľmi malá odchylka dávkové proporcionality u plazmatické Cmax a AUC.

1. **Vlastnosti u pacientov**

Vlastnosti u starších pacientov:

Cmax, AUC a polčas brimonidinu boli podobné u starších pacientov (65 rokov a starších) po jednorázovej dávke v porovnaní s mladými dospelými, čo ukazuje, že systémová absorpcia a eliminácia nie sú ovplyvnené vekom.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Dostupné údaje o mutagenite a karcinogenite poukazujú na to, že brimonidíniumtartarát 0,2 % nebude mať mutagénne ani karcinogénne účinky v podmienkach klinického užívania.

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

Benzalkóniumchlorid, chlorid sodný, hypromelóza, kyselina vínna, vínan sodný, dihydrát, hydroxid sodný, voda na injekcie.

**6.2 Inkompatibility**

Fyzikálne a chemické inkompatibility neboli pozorované.

**6.3 Čas použiteľnosti**

Čas použiteľnosti lieku: 24 mesiacov

Čas použiteľnosti od prvého otvorenia balenia: 28 dní

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Skladujte pri teplote do 25 ˚C. Chráňte pred chladom a mrazom.

Uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na štítku alebo na škatuľke pod skratkou EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Po prvom otvorení spotrebujte do 28 dní.

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Polyetylénová fľaštička s kvapkadlom, polypropylénový uzáver so závitom a bezpečnostným prúžkom z polyetylénu, etiketa. Fľaštičky sa balia do papierových škatuliek spolu s písomnou informáciou pre používateľa lieku.

Veľkosť balenia: 1 x 5 ml, 1 x 10 ml, 3 x 5 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Po otvorení je liek pripravený na okulárne použitie.

Pacient odskrutkuje ochranný uzáver, mierne zakloní hlavu, obráti fľaštičku hore dnom a stlačením plastovej fľaštičky vkvapne do dolného spojovkového vaku predpísaný počet kvapiek. Pri aplikácii sa nemá dotknúť oka a ani mihalníc. Nakoniec je nutné uzáver pevne zaskrutkovať, aby sa zabránilo prípadnej kontaminácii. Fľaštička sa uchováva v zvislej polohe.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými

požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

UNIMED PHARMA spol. s r.o., Oriešková 11, 821 05 Bratislava, Slovenská republika

Tel.: +421 2 4333 3786

Fax: +421 2 4363 8743

e-mail: [unimedpharma@unimedpharma.sk](mailto:unimedpharma@unimedpharma.sk)

[www.unimedpharma.eu](http://www.unimedpharma.eu)

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

64/0157/04-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 29.apríla 2004

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24.marca 2009

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2018