

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Bimax 2 mg/ml kapi za oko, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 2,0 mg brimonidintartarata, što odgovara 1,3 mg brimonidina.

1 kap otopine sadrži 65 mikrograma brimonidintartarata, što odgovara 42 mikrograma brimonidina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: sadrži 0,05 mg benzalkonijevog klorida (konzervans) u 1 ml otopine (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina.

Bistra, žućkasto-zelena otopina, gotovo bez prisutnih čestica, pH vrijednosti 5,5 – 6,5 i osmolalnosti 0,290 – 0,335 Osmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Snižavanje povećanog intraokularnog tlaka u bolesnika s glaukomom otvorenog kuta ili očnom hipertenzijom.

- Kao monoterapija u bolesnika u kojih je kontraindicirano liječenje lokalnim beta blokatorima.
- 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

Preporučena doza u odraslih (uključujući starije osobe)

Preporučena je doza jedna kap Bimax kapi za oko, dva puta dnevno u oboljelo oko (oči), približno u razmaku od 12 sati. U starijih bolesnika nije potrebna prilagodba doziranja.

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i jetre

Primjena brimonidintartarat kapi za oko nije ispitivana u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Klinička ispitivanja nisu provedena u adolescenata (12-17 godina).

Primjena Bimax kapi za oko ne preporuča se u djece ispod 12 godina i kontraindicirana je u novorođenčadi i dojenčadi (mlađe od 2 godine) (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 4.9.). Poznato je da se u novorođenčadi mogu dogoditi teške nuspojave. Sigurnost i djelotvornost brimonidintartarat kapi za oko 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 neposredno nakon kapanja pritisnuti prstom medijalni kantung (okluzija otvora suznog kanalića) tijekom jedne minute. Postupak se mora provesti odmah nakon primjene svake kapi.

Nakon skidanja zatvarača s bočice, ako je zaštitni obruč za evidenciju otvaranja klimav, treba ga ukloniti prije primjene lijeka.

Ako se primjenjuje više lokalnih oftalmoloških lijekova, vremenski razmak između primjene različitih lijekova mora biti 5-15 minuta.

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Oprez je potreban u liječenju bolesnika s teškim ili nestabilnim i nekontroliranim kardiovaskularnim bolestima.

Tijekom kliničkih ispitivanja u nekih bolesnika (12,7 %) uz brimonidintartarat kapi za oko su zapažene okularne reakcije alergijskog tipa (za detalje vidjeti dio 4.8.). U slučaju pojave alergijske reakcije, liječenje Bimanox kapima za oko mora se prekinuti.

Odgodene okularne reakcije preosjetljivosti zabilježene su uz primjenu brimonidintartarat 0,2% kapi za oko, od kojih su neke bile povezane s povećanjem intraokularnog tlaka.

Bimanox kapi za oko se moraju s oprezom primjenjivati u bolesnika s depresijom, cerebralnom ili koronarnom insuficijencijom, Raynaudovim sindromom, ortostatskom hipotenzijom ili tromboangiitisom obliteransom.

Primjena brimonidintartarat kapi za oko u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega nije ispitivana, pa je u liječenju takvih bolesnika potreban oprez.

Ovaj lijek sadrži konzervans benzalkonijev klorid (0,05 mg/ml).

Meke kontaktne leće mogu apsorbirati benzalkonijev klorid zbog čega se može promijeniti njihova boja. Potrebno je ukloniti kontaktne leće prije primjene lijeka te pričekati najmanje 15 minuta prije ponovnog stavljanja leća.

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.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Bimanox kapi za oko su kontraindicirane u bolesnika koji se liječe inhibitorima monoamino-oksidge (MAO inhibitorima) i u bolesnika koji se liječe antidepressivima koji djeluju na noradrenergičku transmisiju (npr. triciklički antidepressivi i mianserin) (vidjeti dio 4.3.).

Iako s brimonidintartarat kapima za oko nisu provedena ispitivanja specifičnih interakcija s lijekovima, treba imati na umu mogućnost aditivnog ili potencirajućeg učinka s depresorima središnjeg živčanog sustava (alkohol, barbiturati, opijati, sedativi ili anestetici).

Nema dostupnih podataka o razini cirkulirajućih kateholamina nakon primjene brimonidintartarat kapi za oko. Međutim, preporučuje se oprez u bolesnika koji koriste lijekove koji mogu utjecati na metabolizam i unos cirkulirajućih amina, npr. klorpromazin, metilfenidat, rezerpin.

Nakon primjene brimonidintartarat kapi za oko, u nekih je bolesnika zapaženo sniženje krvnog tlaka koje nije bilo klinički značajno. Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni lijekova kao što su antihipertenzivi i/ili srčani glikozidi i Bimanox kapi za oko.

Potreban je poseban oprez kada se tijekom primjene Bimanox kapi za oko započinje s uzimanjem ili kada se mijenja doza istodobno korištenog sistemskog lijeka (bez obzira o kojem farmaceutskom obliku se radi) koji može stupiti u interakciju s α -adrenergičkim agonistima ili utjecati na njihovu aktivnost (agonist ili antagonist adrenergičkih receptora) kao npr. izoprenalin, prazosin.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost primjene tijekom trudnoće u ljudi nije ustanovljena. U ispitivanjima na životinjama, brimonidintartarat nije imao nikakve teratogene učinke. U kunića je brimonidintartarat, kod većih koncentracija u plazmi nego što se postiže tijekom liječenja u ljudi, uzrokovao povećan gubitak zametka prije implantacije i smanjenje postnatalnog rasta. Bimanox se smije upotrebljavati 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 u ljudi. U štakora je dokazan u mlijeku tijekom dojenja. Bimanox kapi za oko ne smiju se upotrebljavati u dojilja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bimanox može izazvati umor i/ili omamljenost, što može smanjiti sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nadalje, može uzrokovati zamagljen i/ili poremećen vid, što može smanjiti sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, osobito noću ili u uvjetima smanjenog osvjetljenja. Bolesnik mora pričekati da simptomi nestanu prije vožnje ili rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Najčešće zabilježene nuspojave su suhoća usta, okularna hiperemija i peckanje/bockanje oka, zapažene u 22-25% bolesnika. Obično su prolazne i nisu često takve težine koja zahtijeva prekid liječenja.

Simptomi okularnih alergijskih reakcija dogodili su se u 12,7 % ispitanika (uzrokujući ukidanje lijeka u 11,5 % ispitanika) u kliničkim ispitivanjima, s nastupom u većine bolesnika između 3 i 9 mjeseci liječenja.

Učestalost nuspojava definirana je prema kategorijama učestalosti: 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 ($< 1/10\ 000$) i

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar određene grupe učestalosti, nuspojave su poredane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Srčani poremećaji

Manje često: palpitacije/ aritmije (uključujući bradikardiju i tahikardiju)

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: glavobolja, omamljenost

Često: omaglica, poremećaj okusa

Vrlo rijetko: sinkopa

Poremećaji oka

Vrlo često:

- iritacija oka (hiperemija, peckanje i bockanje, svrbež, osjećaj stranog tijela u oku, konjunktivalni folikuli)
- zamagljen vid
- alergijski blefaritis, alergijski blefarokonjunktivitis, alergijski konjunktivitis, okularna alergijska reakcija, folikularni konjunktivitis

Često:

- lokalna iritacija (hiperemija i edem vjeđa, blefaritis, edem i sekrecija konjunktive, bol i suženje oka)
- fotofobija
- kornealna erozija i obojenost
- suhoća oka
- bljedilo konjunktive
- abnormalan vid
- konjunktivitis

Vrlo rijetko:

- iritis
- mioza

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Često: simptomi u gornjim dišnim putovima

Manje često: suhoća nosne sluznice

Rijetko: dispneja

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: suhoća usta

Često: gastrointestinalni simptomi

Krvožilni poremećaji

Vrlo rijetko: hipertenzija, hipotenzija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: umor

Često: astenija.

Poremećaji imunološkog sustava

Manje često: sistemske alergijske reakcije

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: depresija

Vrlo rijetko: nesanica

Sljedeće nuspojave su zabilježene tijekom postmarketinškog praćenja primjene brimonidintartarat kapi za oko u kliničkoj praksi. Budući da se radi o dobrovoljnim prijavama, a veličina populacije nije poznata, učestalost nuspojava se ne može procijeniti.

Poremećaji oka

Nepoznato: iridociklitis (anteriorni uveitis), svrbež vjeđa

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: kožne reakcije uključujući eritem, edem lica, pruritus, osip i vazodilataciju

Pedijatrijska populacija

Simptomi predoziranja brimonidinom kao što su gubitak svijesti, letargija, somnolencija, hipotenzija, hipotonija, bradikardija, hipotermija, cijanoza, bljedilo, depresija disanja i apneja zabilježeni su u novorođenčadi i dojenčadi nakon primjene brimonidintartarat kapi za oko tijekom liječenja kongenitalnog glaukoma (vidjeti dio 4.3.).

U tromjesečnom kliničkom ispitivanju (faza 3) u djece starosti 2-7 godina s glaukomom, nezadovoljavajuće kontroliranim beta blokatorima, zabilježena je visoka prevalencija somnolencije (55%) uz brimonidintartarat kapi za oko kao dodatno liječenje. U 8% djece somnolencija je bila teška, a u 13% je dovela do prestanka primjene brimonidintartarat kapi za oko. Incidencija somnolencije smanjivala se s porastom dobi djece, a najmanja je bila u djece stare 7 godina (25%), ali je na nju više utjecala tjelesna težina, pa je tako češća bila u djece tjelesne težine ≤ 20 kg (63%) u usporedbi s djecom 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. Predoziranje

Oftalmičko predoziranje (odrasli)

U takvim slučajevima, prijavljeni događaji uglavnom su bili oni već navedeni kao nuspojave.

Sistemska predoziranje kao rezultat slučajnog gutanja (odrasli)

Vrlo su ograničeni podaci o nehotičnom gutanju brimonidina u odraslih osoba. Jedini do sada prijavljen štetni događaj je hipotenzija. Prijavljen je kao hipotenzivna epizoda nakon koje je uslijedila povratna hipertenzija.

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

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

Pedijatrijska populacija

Zabilježene su ili objavljene ozbiljne nuspojave nakon slučajnog gutanja brimonidintartarat kapi za oko u pedijatrijskih bolesnika. Javili su se simptomi depresije središnjeg živčanog sustava, obično privremena koma ili niska razina svijesti, letargija, somnolencija, hipotonija, bradikardija, hipotermija, bljedilo, depresija disanja i apneja, što je zahtijevalo smještaj u jedinicu intenzivnog liječenja i prema potrebi intubaciju. U svim slučajevima zabilježen je potpuni oporavak, obično u roku od 6 do 24 sata.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bolesti oka (Oftalmici), simpatomimetici za liječenje glaukoma, ATK oznaka: S01EA05.

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

Ta selektivnost omogućuje odsutnost midrijaze i odsutnost vazokonstrikcije u mikrocirkulaciji povezane s humanim retinalnim ksenograftima.

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

Dostupni su ograničeni podaci za bolesnike s bronhijalnom astmom, koji ne ukazuju na nuspojave.

Brimonidintartarat kapi za oko imaju brz nastup djelovanja, a vršni okularni hipotenzivni učinak postiže se 2 sata nakon primjene. Rezultati dva jednogodišnja ispitivanja pokazali su da brimonidintartarat kapi za oko snižavaju intraokularni tlak u prosjeku oko 4-6 mmHg.

Fluorofotometrijska ispitivanja u životinja i ljudi upućuju na to da brimonidintartarat ima dvostruki mehanizam djelovanja. Smatra se da brimonidintartarat kapi za oko mogu sniziti intraokularni tlak smanjenjem stvaranja očne vodice i povećanjem uveoskleralnog otjecanja.

Klinička ispitivanja pokazuju da su brimonidintartarat kapi za oko djelotvorne u kombinaciji s lokalnim beta blokatorima. Kratkotrajna ispitivanja također ukazuju da brimonidintartarat kapi za oko imaju klinički značajan dodatni učinak u kombinaciji s travoprostom (6 tjedana) i latanoprostom (3 mjeseca).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Opće karakteristike

Nakon primjene u oko 0,2 %-tne otopine, dva puta dnevno tijekom 10 dana, koncentracije u plazmi bile su niske (srednja vrijednost C_{max} bila je 0,06 ng/ml). Nakon višekratne doze (dva puta dnevno tijekom 10 dana) dokazana je lagana akumulacija u krvi. Površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme u plazmi za period od 12 sati u stanju dinamičke ravnoteže (AUC_{0-12h}) bila je 0,31 ng·hr/ml, u usporedbi s 0,23 ng·hr/ml nakon prve doze. Srednja vrijednost prividnog poluvijeka u sistemske cirkulaciji u ljudi bila je približno 3 sata nakon lokalne primjene.

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 iris, cilijarnom tijelu, žilnici i mrežnici bile su 3-17 puta veće od koncentracija nakon jednokratne doze. U slučaju odsutnosti melanina nije zapažena akumulacija. Značaj vezanja na melanin u ljudi je nejasan. Međutim, nije nađena značajna okularna nuspojava tijekom biomikroskopskog pregleda očiju u bolesnika liječenih brimonidintartarat kapima za oko do jedne godine, niti je pronađena značajna okularna toksičnost u jednogodišnjem ispitivanju okularne sigurnosti u majmuna kojima je davana približno četverostruka preporučena doza brimonidintartarata.

Nakon oralne primjene u ljudi, brimonidin se dobro apsorbira i brzo eliminira. Najveći dio primijenjene doze (oko 75%) izlučuje se u obliku metabolita u urinu unutar 5 dana. Lijek u nepromijenjenom obliku nije dokazan u urinu. U *in vitro* ispitivanjima, uporabom životinjske i humane jetre, pokazano je da je metabolizam brimonidina u velikoj mjeri posredovan aldehid oksidazom i citokromom P450. Iz toga se može zaključiti da se sistemska eliminacija brimonidina primarno odvija putem metabolizma u jetri.

Kinetički profil: nakon jednokratne lokalne doze od 0,08%, 0,2% i 0,5% nije opaženo veće odstupanje u proporcionalnosti doze za plazmatski C_{max} i AUC.

Karakteristike u bolesnika

Karakteristike u starijih bolesnika: C_{max} , AUC i prividni poluvijek brimondina su slični u starijih osoba (u 65-godišnjih osoba i starijih) nakon jednokratne doze u usporedbi s mlađim odraslim osobama, što upućuje na to da sistemska apsorpcija i eliminacija ne ovise o 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 i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

- benzalkonijev klorid
- natrijev klorid
- poli(vinilni alkohol)
- natrijev citrat dihidrat
- citratna kiselina hidrat
- natrijev hidroksid
- kloridna kiselina
- voda, pročišćena.

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu zabilježene.

6.3. Rok valjanosti

U neotvorenoj bočici: 2 godine.

Nakon prvog otvaranja bočice: 28 dana.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nema posebnih uvjeta čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Plastična (LDPE) bočica s umetkom (LDPE) za kapanje i plastičnim (HDPE) zatvaračem, s 5 ml otopine.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

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

HR-H-351414687

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. svibnja 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26. studeni 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Studeni, 2019.