

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Bimanox 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.

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

Za cijeloviti 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 okularnom 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 Bimanox kapi, dva puta dnevno u oboljelo oko (oči), približno u razmaku od 12 sati. U starijih bolesnika nije potrebna prilagodba doziranja.

##### Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Primjena brimonidintartarat kapi 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 Bimanox kapi 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 u djece nisu ustanovljene.

##### Način primjene

Okularna primjena.

Kao i kod drugih kapi za oči, da bi se smanjila mogućnost sistemske apsorpcije, preporučuje se pritisnuti suznu vrećicu u području medijalnog kantusa (okluzija otvora suznog kanalića) tijekom jedne minute. Postupak se mora provesti odmah nakon primjene svake kapi.

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

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

#### **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 antidepresivima koji djeluju na noradrenergičku transmisiju (npr. triciklički antidepresivi i mianserin).

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### *Pedijatrijska populacija*

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.).

##### *Poremećaji oka*

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

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

##### *Krvožilni i drugi učinci*

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

Bimanox se mora s oprezom primjenjivati u bolesnika s depresijom, cerebralnom ili koronarnom insuficijencijom, Raynaudovim sindromom, ortostatskom hipotenzijom ili kod tromboangiitis obliteransa.

##### *Insuficijencija jetre i bubrega*

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

##### *Benzalkonijev klorid*

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

Za benzalkonijev klorid je zabilježeno da može uzrokovati iritaciju oka, simptome suhog oka, te može utjecati na suzni film i površinu rožnice. Ovaj lijek treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika sa suhim okom i bolesnika kod kojih rožnica može biti ugrožena. Bolesnike je potrebno nadzirati u slučaju dugotrajne primjene.

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

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Bimanox kapi su kontraindicirane u bolesnika koji se liječe inhibitorima monoamino-oksidaze (MAO inhibitorima) i u bolesnika koji se liječe antidepresivima koji djeluju na noradrenergičku transmisiju (npr.

triciklički antidepresivi i mianserin) (vidjeti dio 4.3.).

Iako s brimonidintartarat kapima 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. 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, 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.

Potreban je poseban oprez kada se tijekom primjene Bimanox kapi 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  $\alpha$ -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. Za smanjenje sistemske apsorpcije vidjeti dio 4.2.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se brimonidin u majčino mlijeko u ljudi. Kod štakora je dokazan u mlijeku tijekom dojenja. Bimanox kapi 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 do 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  $< 1/10\ 000$ ), 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 i folikularni konjunktivitis

*Često:*

- lokalna iritacija (hiperemija i edem vjeđa, blefaritis, edem i sekrecija konjunktive, bol i suzenje 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:* dispnea

### **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 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 tijekom liječenja kongenitalnog glaukoma (vidjeti dio 4.3.).

U tromjesečnom kliničkom ispitivanju (faza 3) u djece starosti od 2 do 7 godina s glaukom, nezadovoljavajuće kontroliranim beta blokatorima, zabilježena je visoka prevalencija somnolencije (55%) uz brimonidintartarat kapi kao dodatno liječenje. U 8% djece somnolencija je bila teška, a u 13% je dovela do prestanka primjene brimonidintartarat kapi. 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  $\leq 20$  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.

### Sistemsko 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 potpornu 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 u pedijatrijskih bolesnika. Javili su se simptomi depresije središnjeg živčanog sustava, tipična 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 imaju brz nastup djelovanja, a vršni okularni hipotenzivni učinak postiže se 2 sata nakon primjene. Rezultati dva jednogodišnja ispitivanja pokazali su da brimonidintartarat kapi snižavaju intraokularni tlak u prosjeku od oko 4 do 6 mmHg.

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

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

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Opće karakteristike

Nakon okularne primjene 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 sistemskoj cirkulaciji kod 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 irisu, cilijarnom tijelu, chorioidei i retini 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 biomikroskpskog pregleda očiju u bolesnika liječenih brimonidintartarat kapima 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, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne 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 nacionalnim 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**

14. prosinca 2023.