

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бримонидин тартарат Тева 0,2 % капки за очи, разтвор  
Brimonidine tartrate Teva 0,2% eye drops, solution

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един милилитър съдържа 2,0 mg бримонидинов тартарат (*brimonidine tartrate*), еквивалентен на 1,3 mg бримонидин.

Помощно вещество:

Съдържа бензалкониев хлорид 0,05 mg/ml.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор  
Бистър жълтозелен разтвор.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Понижаване на повишеното вътреочно налягане (ВОН) при пациенти с откритоъгълна глаукома или очна хипертензия.

- Като монотерапия при пациенти, при които терапията с бета-блокери за локално приложение е противопоказана.
- Като допълнителна терапия към други понижаващи вътреочното налягане продукти, когато прицелното вътреочно налягане не е постигнато с едно лекарство (вж. точка 5.1).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

*Препоръчителна доза при юноши и възрастни (включително пациенти в старческа възраст)*

Препоръчителната доза е 1 капка в засегнатото око(очи) два пъти дневно, приблизително през 12 часа. При употреба при пациенти в старческа възраст, не се налага корекция на дозата.

Както при всички очни капки, за намаляване на системната абсорбция се препоръчва притискане на слъзния сак в продължение на една минута. Това трябва да се прави непосредствено след накапването на всяка капка.

Ако се използва повече от 1 продукт за локално очно приложение, различните продукти трябва да се прилагат през интервали от 5-15 минути.

*Употреба при пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане*

Бримонидин тартарат не е проучван при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

*Употреба при деца*

При юноши (12 – 17 годишна възраст) не са провеждани клинични проучвания

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта – Приложение 1
Към Рег. № <i>21696003</i>
Разрешение № <i>4-19729</i> , 26. 09. 2012
Одобрение № .....



Бримонидин тартарат не се препоръчва за употреба при деца под 12-годишна възраст и е противопоказан при новородени и кърмачета (под 2-годишна възраст) (вж. точка 4.3, 4.4 и 4.9). Известно е, че при новородени може да възникнат тежки нежелани реакции. Безопасността и ефикасността на бримонидин тартарат не са установени при деца.

#### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества
- Новородени и кърмачета (вж. точка 4.8)
- Пациенти, които получават инхибитори на моноаминооксидазата (MAO) и пациенти на лечение с антидепресанти, които повлияват норадренергичната трансмисия (напр. трициклични антидепресанти и миансерин).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Деца на и над двегодишна възраст и особено тези във възрастовия интервал от 2 до 7 години, или с телесно тегло под 20 kg трябва да се лекуват предпазливо и да се наблюдават внимателно, поради високата честота на сомнолентност (вж. точка 4.8).

Необходимо е повишено внимание при лечение на пациенти с тежко или нестабилно и неконтролирано сърдечно-съдово заболяване.

По време на клинични проучвания, някои пациенти (12,7%) лекувани с бримонидинов тартарат са получили реакции на очите от алергичен тип (вж. точка 4.8 за подробности). Ако се наблюдават алергични реакции, лечението с бримонидин трябва да бъде прекратено.

Бримонидин трябва да се използва с внимание при пациенти с депресия, церебрална или коронарна недостатъчност, феномен на Raynaud, ортостатична хипотония или облитериращ тромбоеангит (thromboangiitis obliterans).

Бримонидинов тартарат не е проучван при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане, затова при такива пациенти трябва да се прилага предпазливо.

Консервантът използван в този продукт, бензалкониев хлорид може да предизвика раздразване на окото. Да се избягва контакт с меки контактни лещи. Преди приложението му да се отстранят контактните лещи и да се изчака на-малко 15 минути. Известно е, че обезцветява или променя цвета на меките контактни лещи.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въпреки че не са провеждани специфични проучвания за взаимодействията с бримонидинов тартарат, възможността за адитивен или потенциращ ефект с депресанти на ЦНС (алкохол, барбитурати, опиати, седативи или анестетици) трябва да се има предвид.

Няма данни за нивото на циркулиращите катехоламини след прилагане на бримонидинов тартарат. Все пак при пациенти, приемащи продукти, които може да повлияят метаболизма и кръговрата на циркулиращите амини, напр. хлорпромазин, метилфенидат, резерпин се препоръчва повишено внимание.

При някои пациенти след прилагане на бримонидинов тартарат е отбелязано клинично незначимо понижаване на артериалното налягане. Затова когато заедно с бримонидин се използват лекарства като антихипертензивни и/или сърдечни гликозиди се препоръчва повишено внимание.

Препоръчва се повишено внимание при започване на (или промяна в дозата) едновременно приложение на системни лекарства (без значение от лекарствената форма), които може да взаимодействат с  $\alpha$ -адренергични агонисти или да интерферират с тяхното действие, т.е. агонисти или антагонисти на адренергичните рецептори, като изопреналин, пропранолол и др.



#### 4.6 Бременност и кърмене

Безопасната употреба по време на бременност при хора не е установена. В проучвания при животни бримонидинов тартарат не е причинил тератогенни ефекти. При зайци бримонидинов тартарат с плазмени нива по-високи от тези, които са наблюдавани при терапевтични дози при хора е показал, че предизвиква повишена преимплантационна загуба и редукция в постнаталния растеж. Бримонидинов тартарат не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза за майката е по-голяма от потенциалния риск за плода.

Не е известно дали бримонидинов тартарат се излъчва в кърмата. Тази съставка се екскретира в млякото на глехове в лактация. Бримонидинов тартарат не трябва да се използва от кърмещи жени.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Бримонидинов тартарат 0,2 % капки за очи, разтвор повлиява в пренебрежимо малка степен способността за шофиране и работа с машини. Той може да причини отпадналост и/или сънливост, които да нарушат способността за шофиране или работа с машини. Бримонидинов тартарат може да е причина за замъглено и/или променено зрение, което да наруши способността за шофиране или работа с машини, особено през нощта или при намалено осветление. Пациентът трябва да изчака до изчезване на тези симптоми преди да шофира или да работи с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани реакции са сухота в устата, хиперемия на очите и парене/усещане за пясъчинки, наблюдавани при 22 до 25% от пациентите. Те обикновено са преходни и като цяло в степен, неизискваща прекъсване на лечението.

При 12,7% от пациентите в клинични проучвания (11,5% от тях са били изключени от проучването) са се появили симптоми на очни алергични реакции, с начало между 3-ти и 9-ти месец при по-голямата част от пациентите.

Нежеланите реакции съобщавани по-често от изолиран случай са описани по-долу по системно-органната класификация и в зависимост от честотата. Честотата се дефинира като много чести ( $\geq 1$  на 10), чести ( $\geq 1$  на 100 и  $< 1$  на 10), нечести ( $\geq 1$  на 1 000 и  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1$  на 10 000 и  $< 1$  на 1 000), много редки ( $< 1$  на 10 000), с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни).

Системо-органна класификация	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Сърдечни нарушения			Палпитации/ аритмии (включително брадикардия и тахикардия)		
Нарушения на нервната система	Главоболие сънливост	Замаяност промяна във вкуса			Синкоп
Нарушения на окото	Възпаление на окото, включително Алергични реакции	Локално възпаление (хиперемия и оток на клепача, блефарит,			



Системо- органична класификация	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
	(хиперемия, парене и смъдене, пруритус, усещане за чуждо тяло, конюнктивални фоликули); замъглено виждане	конюнктивален оток и отделяне на секрет, очна болка и сълзене), фотофобия, ерозии и петна на роговицата, сухота в окото, замъгляване на роговицата, патологично виждане, конюнктивит			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Симптоми от горните дихателни пътища	Сухота в носа	Диспнея	
Нарушения на стомашно-чревния тракт	Сухота в устата	Гастро-интестинални симптоми			
Съдови нарушения					Хипертония хипотония
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение	Отпадналост	Астения			
Нарушения на имунната система			Системни алергични реакции		
Психични нарушения			Депресия		Безсъние

В случаи където бримонидинов тартарат е използван като част от лекарствената терапия за вродена глаукома при новородени и кърмачета, са съобщени симптоми на предозирание с бримонидин като загуба на съзнание, хипотензия, хипотония, брадикардия, хипотермия, цианоза и апнея. (вж. точка 4.3).

В 3-месечно клинично проучване фаза 3, при деца на възраст между 2 и 7 години с неадекватно контролирана с бета-блокери глаукома, е съобщено за висока честота на сомнолентност (55%) с бримонидин използван като допълнителна терапия. При 8% от децата тя е била тежка и е довела до прекратяване на лечението при 13%. Честотата на сомнолентност намалява с увеличаване на възрастта, като е най-ниска в групата на 7-годишните (25%), но е била в много по-голяма степен зависима от телесното тегло, появявайки се по-често при деца с телесно тегло под 20 kg (63%) в сравнение с тези с телесно тегло над 20 kg (25%) (вж. точка 4.4).

#### 4.9 Предозирание

Очно предозирание:



При възрастни няма опит с малко вероятен случай на предозиране посредством очно приложение. Все пак, симптомите на предозиране с бримонидин (включително загуба на съзнание, хипотензия, хипотония, брадикардия, хипотермия, цианоза и апнея) са били съобщени при новородени и кърмачета, на лечение с бримонидин като част от лекарствената терапия за вродена глаукома.

Системно предозиране в резултат на случайно поглъщане:

Получени са две съобщения за случаи на нежелани реакции след непреднамерено поглъщане на 9-10 капки бримонидин от възрастни хора. Приблизително 8 часа след поглъщането те са получили хипотонични епизоди, последвани почти веднага от рибануд-хипертония. И двамата пациенти са се възстановили напълно в рамките на 24 часа. При трети човек също погълнал неизвестно количество бримонидин, не са съобщени нежелани реакции.

Публикувани са или са съобщени случаи на сериозни нежелани реакции след непреднамерено поглъщане на бримонидин от деца. Те са развили симптоми на потискане на ЦНС, обикновено временна кома или ниска степен на съзнание, хипотония, брадикардия, хипотермия и апнея, и се е наложило хоспитализиране в интензивно отделение с интубация, ако е показана. Всички пациенти са се възстановили напълно, обикновено в рамките на 6 до 24 часа.

Съобщено е, че пероралното предозиране с други алфа-2-агонисти предизвиква симптоми като хипотония, астения, повръщане, летаргия, седация, брадикардия, аритмии, миоза, апнея, хипотония, хипотермия, подтискане на дишането и гърчове.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Симпатикомиметици за лечение на глаукома  
АТС код: S01E A 05.

Бримонидинов тартарат е алфа-2-адренергичен рецепторен агонист, който е 1000-кратно по-селективен за алфа-2-адренорецепторите, отколкото за алфа-1-адренорецепторите.

Тази селективност води до отсъствие на мидриаза и липса на вазоконстрикция на малките съдове. Локалното приложение на бримонидинов тартарат понижава вътреочното налягане (ВОН) при хора, с минимален ефект върху показателите на сърдечно-съдовата и дихателната система.

Наличните данни за пациенти с бронхиална астма са ограничени и не показват нежелани реакции. Бримонидин има бързо начало на действие, с пиков хипотоничен ефект наблюдаван на втория час след приложението. В две едногодишни клинични проучвания, вътреочното налягане е било понижено със средни стойности от приблизително 4-6 mm Hg.

Флуорофотометрични проучвания при животни и хора са показали, че бримонидинов тартарат има дуалистичен механизъм на действие. Счита се, че той може да понижи вътреочното налягане чрез намаляване на образуването на водното съдържание и усилване на увеосклералния оток.

Клиничните проучвания са показали, че бримонидинов тартарат е ефикасен в комбинация с локални бета-блокери. Краткосрочни проучвания освен това са показали, че той има кумулативно значим адитивен ефект в комбинация с травопрост (6 седмици) и латанопрост (3 месеца).

### 5.2 Фармакокинетични свойства



#### а) Общи характеристики

След очно приложение на 0,2% разтвор два пъти дневно за 10 дни, плазмените концентрации са ниски (средно  $C_{max}$  е било 0,06 ng/ml). След многократни инстилации (2 пъти дневно за 10 дни) има леко акумулиране в кръвта. Областта под кривата на плазмената концентрация след 12 часа ( $AUC_{0-12h}$ ), в стационарно състояние е 0,31 ng hr/ml в сравнение с 0,23 ng hr/ml след първата доза. Средния явен полуживот в системната циркулация е приблизително 3 часа при хора, след локално дозиране.

Свързването на бримонидин тартарат с плазмените протеини след локално приложение при хора е приблизително 29%.

Бримонидинов тартарат се свързва обратимо с меланина в очните тъкани *in vitro* и *in vivo*. След 2 седмично очно инстилиране, концентрациите на бримонидин в ириса, цилиарното тяло и ретината са били 3- до 17-кратно по-високи от тези след еднократна доза. При отсъствие на меланин не се наблюдава натрупване.

Значението на свързването с меланин при хора е неясно. Все пак, при пациенти лекувани с бримонидин в продължение на до 1 година, по време на биомикроскопско изследване не са намерени значими очни нежелани реакции, нито е установена очна токсичност по време на едногодишно клинично проучване за безопасност при маймуни, получавали приблизително четири пъти препоръчаната доза на бримонидинов тартарат.

След перорално приложение при хора, бримонидин се абсорбира добре и се елиминира бързо. По-голяма част от дозата (около 75%) се екскретира като метаболити с урината в рамките на 5 дни; в урината не се откриват непроменени вещества. *In vitro* проучванията с използване на човешки и животински черен дроб са показали, че метаболизма е медиран в голяма степен от алдехид оксидаза и цитохром P450. Следователно, системното елиминиране е главно чрез чернодробен метаболизъм.

#### Кинетичен профил:

След еднократни локални дози от 0,08%, 0,2% и 0,5% не са наблюдавани големи отклонения от пропорционалност спрямо дозата по отношение на плазмения  $C_{max}$  и AUC.

#### б) Характеристики при пациенти

Характеристики при пациенти в старческа възраст:

$C_{max}$ , AUC и истинския полуживот на бримонидинов тартарат са подобни при пациенти в старческа възраст (хора на 65 години или по-възрастни) след еднократна доза в сравнение с млади хора, което показва, че неговата системна абсорбция и елиминация не зависят от възрастта.

Въз основата на данни от 3-месечно клинично проучване, което е включвало пациенти в старческа възраст, системната експозиция на бримонидин тартарат е била много ниска.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не са показали особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Поливинилов алкохол



Натриев цитрат  
Лимонова киселина монохидрат  
Натриев хлорид  
Бензалкониев хлорид, разтвор 50%  
Вода за инжекции  
Хлороводородна киселина или натриев хидроксид (за корекция на рН)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

Преди първо отваряне: 2 години  
След първо отваряне: 28 дни

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.  
Да не се замразява или съхранява в хладилник.

## **6.5 Данни за опаковката**

Бутилки от бял полиетилен с ниска плътност (LDPE), с бял LDPE капкомер с 35 микролитрово връхче, с розова капачка на винт от HDPE.

Размер на опаковката: 5 ml бутилка в опаковки по 1, 3 или 6.  
Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Тева Фармасютикалс България ЕООД  
ул. "Н.В.Гогол" № 15, ет.1,  
1124 София  
България

## **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

20090003

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

14.01.2009

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**



Август 2012

