

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Brimonidin Olikla 2 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 2 mg brimonidin-tartrát, což odpovídá 1,3 mg brimonidinu. Jedna kapka roztoku obsahuje 65,2 mikrogramu brimonidin-tartrátu, což odpovídá 43 mikrogramům brimonidinu.

Pomocná látka se známým účinkem: Jeden ml roztoku obsahuje 0,05 mg benzalkonium-chloridu
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok.

Čirý roztok zelenožluté až světle zelenožluté barvy.

pH 5,5–6,5, osmolalita 0,290–0,335 osmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Brimonidin Olikla je určen k léčbě zvýšeného nitroočního tlaku (NOT) u dospělých pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo s oční hypertenzí.

- V monoterapii u pacientů, u kterých je kontraindikována léčba topickými beta-blokátory.
- Jako doplňková léčba k jiným léčivým přípravkům snižujícím nitrooční tlak, pokud snížení nitroočního tlaku není dosaženo monoterapií (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna kapka přípravku Brimonidin Olikla do postiženého oka (očí) dvakrát denně, s časovým odstupem přibližně 12 hodin. U starších pacientů není nutná úprava dávkování.

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

Brimonidin nebyl studován u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

U dospívajících (12–17 let věku) nebyly provedeny žádné klinické studie.

Přípravek Brimonidin Olikla se nedoporučuje používat u dětí do 12 let věku a je kontraindikován u novorozenců a kojenců (do 2 let věku) (viz body 4.3, 4.4 a 4.9). Je známo, že u novorozenců se mohou vyskytnout závažné nežádoucí účinky. Bezpečnost a účinnost brimonidinu nebyla u dětí stanovena.

Způsob podání

Oční podání.

Ke snížení možné systémové absorpce se doporučuje stlačit slzný váček ve vnitřním koutku oka po dobu jedné minuty (punktální okluze). To má být provedeno bezprostředně po vkápnutí každé kapky.

Pokud se používá více než jeden topický oftalmologický léčivý přípravek, mají být rozdílné léčivé přípravky aplikovány s odstupem 15 minut.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Novorozenci a kojenci (viz bod 4.8).
- Pacienti léčení inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) a antidepresivy, která mají vliv na noradrenergní přenos (např. tricyklická antidepresiva a mianserin).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Opatrnost je nutná při léčbě pacientů se závažným či nestabilním nebo neléčeným kardiovaskulárním onemocněním.

V klinických studiích se u některých pacientů (12,7 %) léčených brimonidinem ve formě roztoku očních kapek o koncentraci 2 mg/ml vyskytly oční reakce alergického typu (podrobnosti viz bod 4.8). Pokud jsou pozorovány alergické reakce, léčba přípravkem Brimonidin Olikla má být přerušena.

Po léčbě brimonidinem ve formě roztoku očních kapek o koncentraci 2 mg/ml byly hlášeny opožděné oční hypersenzitivní reakce, v některých případech spojené se zvýšeným nitroočním tlakem.

Přípravek Brimonidin Olikla má být používán s opatrností u pacientů s depresí, cerebrální nebo koronární insuficiencí, Raynaudovým syndromem, ortostatickou hypotenzí nebo obliterující tromboangiitidou.

Použití brimonidinu ve formě roztoku očních kapek o koncentraci 2 mg/ml nebylo studováno u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin. Při léčbě takových pacientů je proto třeba dbát opatrnosti.

Pediatrická populace

Děti od 2 let věku, zejména ve věkovém rozmezí 2–7 let a/nebo s tělesnou hmotností ≤ 20 kg, mají být léčeny s opatrností a mají být pečlivě sledovány vzhledem k vysokému výskytu a závažnosti somnolence (viz bod 4.8).

Pomocné látky

Brimonidin Olikla obsahuje benzalkonium-chlorid, o kterém je hlášeno, že způsobuje podráždění očí, příznaky suchého oka a může mít vliv na slzný film a povrch rohovky. Má být používán s opatrností u pacientů se syndromem suchého oka a u pacientů s možným poškozením rohovky. Pacienti mají být sledováni v případě dlouhodobé léčby.

Je známo, že benzalkonium-chlorid mění barvu měkkých kontaktních čoček. Je nutné se vyvarovat kontaktu s měkkými kontaktními čočkami. Pacienti musí být poučeni, aby vyjmuli kontaktní čočky před aplikací přípravku Brimonidin Olikla a po aplikaci počkali nejméně 15 minut před opětovným nasazením.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Brimonidin Olikla je kontraindikován u pacientů léčených inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) a antidepresivy, která ovlivňují noradrenergní přenos (např. tricyklická antidepresiva a mianserin) (viz bod 4.3).

I když nebyly s brimonidinem ve formě roztoku očních kapek o koncentraci 2 mg/ml provedeny žádné specifické studie interakcí, má být zvažena možnost aditivního nebo potencujícího účinku u látek s tlumivým účinkem na CNS (alkohol, barbituráty, opiáty, sedativa nebo anestetika).

K dispozici nejsou žádné údaje o hladině cirkulujících katecholaminů po podání brimonidinu ve formě roztoku očních kapek o koncentraci 2 mg/ml. Doporučuje se však opatrnost u pacientů užívajících léčivé přípravky, které mohou mít vliv na metabolismus a zpětné vychytávání cirkulujících aminů, např. chlorpromazin, methylnfenidát, reserpin.

Po aplikaci brimonidinu ve formě roztoku očních kapek o koncentraci 2 mg/ml byl u některých pacientů zaznamenán klinicky nevýznamný pokles krevního tlaku. Proto se při současném používání přípravku Brimonidin Olikla a antihypertenziv a/nebo srdečních glykosidů doporučuje opatrnost.

Opatrnost se doporučuje při zahájení (nebo změně dávky) souběžné léčby systémovým přípravkem (bez ohledu na lékovou formu), který může interagovat s alfa-adrenergními agonisty nebo ovlivňovat jejich aktivitu, jako jsou např. agonisté nebo antagonisté adrenergních receptorů (např. isoprenalin, prazosin).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost použití brimonidinu během těhotenství u lidí nebyla stanovena. Ve studiích na zvířatech neměl brimonidin-tartrát žádné teratogenní účinky. U králíků způsoboval brimonidin-tartrát při plazmatických koncentracích vyšších, než jsou koncentrace dosahované při léčbě u lidí, zvýšený počet ztrát oplodněného vajíčka před implantací a postnatální snížení růstu.

Přípravek Brimonidin Olikla se má v těhotenství používat pouze v případě, že potenciální přínos léčby pro matku převyšuje potenciální riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda se brimonidin vylučuje do lidského mateřského mléka. Vylučuje se do mléka kojících samic potkanů. Přípravek Brimonidin Olikla se nemá používat u kojících žen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Brimonidin Olikla má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (může způsobit únavu a/nebo ospalost). Avšak zejména v noci nebo za zhoršené viditelnosti může mít přípravek Brimonidin Olikla mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (může způsobit rozmazané vidění a/nebo poruchy vidění).

Pacient má před řízením nebo obsluhou strojů vyčkat, dokud tyto příznaky neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou sucho v ústech, oční hyperemie a pálení/bodání v očích, které se vyskytly u 22–25 % pacientů. Obvykle jsou přechodného charakteru a často nevyžadují přerušení léčby.

V klinických studiích se příznaky očních alergických reakcí vyskytly u 12,7 % subjektů (způsobily přerušení léčby u 11,5 % subjektů), u většiny pacientů se objevily mezi 3.–9. měsícem léčby.

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Pro vyjádření četnosti výskytu nežádoucích účinků byla použita následující terminologie: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy imunitního systému

Méně časté: systémové alergické reakce.

Psychiatrické poruchy

Méně časté: deprese.

Velmi vzácné: nespavost.

Poruchy nervového systému

Velmi časté: bolest hlavy, ospalost.

Časté: závrať, abnormální chuť.

Velmi vzácné: synkopa.

Poruchy oka

Velmi časté: iritace očí (hyperemie, pálení a bodání v očích, pruritus, pocit cizího tělíska v oku, konjunktivální folikuly), rozmazané vidění, alergická blefaritida, alergická blefarokonjunktivitida, alergická konjunktivitida, oční alergická reakce a folikulární konjunktivitida.

Časté: lokální iritace (hyperemie a edém očních víček, blefaritida, otok spojivek a výtok ze spojivek, bolest oka a slzení), fotofobie, eroze rohovky a tvorba skvrn na rohovce, pocit suchých očí, zblednutí spojivek, abnormální vidění, konjunktivitida.

Velmi vzácné: iritida, mióza.

Srdeční poruchy

Méně časté: palpitace/arytmie (včetně bradykardie a tachykardie).

Cévní poruchy

Velmi vzácné: hypertenze, hypotenze.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: poruchy horních cest dýchacích.

Méně časté: suchost nosní sliznice.

Vzácné: dyspnoe.

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: sucho v ústech.

Časté: gastrointestinální příznaky.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: únava.

Časté: astenie.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny po uvedení brimonidinu ve formě roztoku očních kapek o koncentraci 2 mg/ml na trh. Protože byly hlášeny dobrovolně od populace neznámé velikosti, četnost výskytu nelze stanovit.

Není známo:

Poruchy oka

- iridocyklitida (uveitis anterior).
- pruritus očního víčka.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

- kožní reakce včetně erytému, otoku obličeje, pruritu, vyrážky a vazodilatace.

V případech, kdy se brimonidin použil jako součást léčby kongenitálního glaukomu, byly u novorozenců a kojenců, kterým byl brimonidin podáván, hlášeny příznaky předávkování brimonidem, jako je ztráta vědomí, letargie, somnolence, hypotenze, hypotonie, bradykardie, hypotermie, cyanóza, bledost, respirační deprese a apnoe (viz bod 4.3).

Ve studii fáze III, která trvala tři měsíce a sledovala děti ve věku 2–7 let s glaukomem nedostatečně léčeným beta-blokátory, kde byl brimonidin ve formě roztoku očních kapek 2 mg/ml použit jako doplňková terapie, byla hlášena zvýšená prevalence somnolence (55 %). U 8 % dětí byla závažná a u 13 % vedla k přerušení léčby. Incidence somnolence se snižovala s přibývajícím věkem, kdy byla nejnižší ve skupině dětí ve věku 7 let (25 %), mnohem více byl však tento výskyt ovlivněn tělesnou hmotností, výskyt u dětí vážících 20 kg byl častější (63 %), ve srovnání s těmi, které vážily > 20 kg (25 %) (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Předávkování po očním podání (dospělí):

V těchto případech byly hlášené příhody obecně takové, jaké jsou již uvedeny jako nežádoucí účinky výše.

Systémové předávkování způsobené náhodným požitím (dospělí):

Informace o náhodném požití brimonidinu u dospělých jsou velmi omezené. Jediným hlášeným nežádoucím účinkem byla hypotenze. Byla hlášena jako hypotenzní příhoda, která byla následována hypertenzí.

Léčba po perorálním předávkování zahrnuje podpurnou a symptomatickou léčbu; je třeba zajistit průchodnost dýchacích cest pacienta.

Při perorálním předávkování jinými agonisty alfa₂-receptorů byly hlášeny příznaky jako například hypotenze, astenie, zvracení, letargie, sedace, bradykardie, arytmie, mióza, apnoe, hypotonie, hypotermie, útlum dýchání a záchvaty.

Pediatrická populace

Byly publikovány nebo hlášeny případy závažných nežádoucích účinků po náhodném požití brimonidinu ve formě roztoku očních kapek o koncentraci 2 mg/ml dětmi. Jednalo se o příznaky útlumu CNS, krátkodobé kóma nebo sníženou úroveň vědomí, letargii, somnolenci, hypotonii, bradykardii, hypotermii, bledost, útlum dýchání a apnoe a vyžadovaly intenzivní péči, případně intubaci. U všech subjektů bylo hlášeno úplné zotavení, obvykle v průběhu 6–24 hodin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologika, sympatomimetika pro léčbu glaukomu, ATC kód: S01EA05.

Mechanismus účinku

Brimonidin je agonista alfa2-adrenergických receptorů, který je 1000násobně selektivnější k alfa2-adrenoreceptorům, než k alfa1-adrenoreceptorům.

Fluorofotometrické studie na zvířatech a lidech ukazují, že brimonidin-tartrát má dvojí mechanismus účinku. Brimonidin ve formě roztoku očních kapek o koncentraci 2 mg/ml zřejmě snižuje nitrooční tlak snížením tvorby komorové tekutiny a zvýšením uveosklerálního odtoku.

Farmakodynamické účinky

Selektivita k alfa2-adrenoreceptorům vede k absenci mydriázy a vazokonstrikce v mikrocévkách souvisejících s lidským retinálním xenograftem.

Topické podání brimonidin-tartrátu snižuje nitrooční tlak u člověka s minimálním účinkem na kardiovaskulární nebo pulmonální parametry.

Klinická účinnost a bezpečnost

U pacientů trpících bronchiálním astmatem jsou k dispozici omezené údaje, které neprokazují žádné nežádoucí účinky.

Brimonidin ve formě roztoku očních kapek o koncentraci 2 mg/ml má rychlý nástup účinku s nejvyšším hypotenzním účinkem v oblasti očí pozorovaným 2 hodiny po podání dávky. Ve dvou jednoróčních studiích snižoval brimonidin ve formě roztoku očních kapek o koncentraci 2 mg/ml nitrooční tlak průměrně o 4–6 mmHg.

Klinické studie ukazují, že brimonidin ve formě roztoku očních kapek o koncentraci 2 mg/ml je účinný v kombinaci s topickými beta-blokátory. Krátkodobé studie také naznačují, že brimonidin ve formě roztoku očních kapek o koncentraci 2 mg/ml má klinicky relevantní aditivní účinek v kombinaci s travoprostem (6 týdnů) a latanoprostem (3 měsíce).

Pediatrická populace

U dospívajících (12–17 let věku) nebyly provedeny žádné klinické studie.

Brimonidin se nedoporučuje používat u dětí do 12 let věku a je kontraindikován u novorozenců a kojenců (do 2 let věku) (viz body 4.3, 4.4 a 4.9). Je známo, že u novorozenců se mohou objevit závažné nežádoucí účinky. Bezpečnost a účinnost brimonidinu nebyla u dětí stanovena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po oční aplikaci roztoku 2 mg/ml dvakrát denně po dobu 10 dnů byly plazmatické koncentrace nízké (průměrná C_{max} byla 0,06 ng/ml).

Plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v závislosti na čase po dobu 12 hodin při ustáleném stavu (AUC_{0-12h}) byla 0,31 ng/h/ml, v porovnání s 0,23 ng/h/ml po první dávce.

Po perorálním podání u člověka se brimonidin dobře vstřebává a rychle eliminuje.

Distribuce

Došlo k mírné akumulaci v krvi po opakované instilaci (2krát denně po dobu 10 dnů).

Vazba brimonidinu na plazmatické bílkoviny po lokálním podání u člověka je přibližně 29 %.

Brimonidin se *in vitro* a *in vivo* reverzibilně váže na melanin v očních tkáních. Po 2 týdnech vkapávání do oka byly koncentrace brimonidinu v duhovce, řasnatém tělisku a v cévnatce sítnice 3–17krát vyšší než po podání jedné dávky. Při absenci melaninu nedochází ke kumulaci.

Význam vazby na melanin u člověka není jasný. Avšak žádný významný nežádoucí účinek při biomikroskopickém vyšetření očí pacientů léčených brimonidinem ve formě roztoku očních kapek o koncentraci 2 mg/ml po dobu jednoho roku nebyl zjištěn, ani významná oční toxicita nebyla nalezena během jednoleté studie zaměřené na bezpečnost očního podání u opic, kterým se podávala asi čtyřikrát větší dávka brimonidin-tartrátu, než je doporučená dávka.

Biotransformace

Po perorálním podání byla větší část dávky (zhruba 75 % dávky) vyloučena močí během 5 dnů ve formě metabolitů. V moči nebyla zjištěna žádná nezměněná léčivá látka. Studie *in vitro* používající zvířecí a lidská játra ukazují, že metabolismus zprostředkovává hlavně aldehydoxidáza a cytochrom P450.

Eliminace

Průměrný zdánlivý poločas v systémovém oběhu u člověka byl po topické dávce přibližně 3 hodiny. Jako cesta systémové eliminace se primárně jeví jaterní metabolismus.

Linearita/nelinearita

Žádná velká odchylka od proporcionality dávky pro plazmatické C_{max} a AUC nebyla po jednorázové topické dávce 0,08 %, 0,2 % a 0,5 % pozorována.

Starší pacienti:

Hodnoty C_{max} , AUC a zdánlivý poločas brimonidinu byly po jednotlivé dávce podobné u starších pacientů (od 65 let věku) v porovnání s mladými dospělými, což ukazuje, že systémová absorpce a eliminace nejsou ovlivněny věkem.

Na základě údajů získaných z tříměsíční klinické studie, která zahrnovala starší pacienty, byla systémová expozice brimonidinu velmi nízká.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

- Benzalkonium-chlorid
- Polyvinylalkohol
- Dihydrát natrium-citrátu
- Monohydrát kyseliny citronové
- Chlorid sodný
- Čištěná voda
- Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
- Hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po prvním otevření: Spotřebujte do 28 dnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Plastová (LDPE) lahvička s LDPE kapátkem a šroubovacím HDPE uzávěrem garantujícím neporušenost obalu.

Jedna lahvička obsahuje 5 ml roztoku očních kapek.

Velikost balení: 1 × 5 ml

3 × 5 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Olikla s.r.o., Náměstí Smiřických 42, 281 63 Kostelec nad Černými lesy, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Reg. č.: 64/522/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 12. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 20. 9. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 4. 2023