

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Alphagan 2 mg/ml oční kapky, roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 2,0 mg brimonidin-tartrátu, což odpovídá 1,3 mg 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 (oční kapky)  
Čirý, zelenožlutý až světle žlutý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

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

- Alphagan může být používán v monoterapii u pacientů, kde je léčba topickými beta-blokátory kontraindikována, nebo
- jako doplňková terapie k jiným lékům snižujícím nitrooční tlak (topické beta-blokátory, latanoprost a travoprost, viz bod 5.1), pokud není snížení nitroočního tlaku dosaženo jedním přípravkem.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

*Doporučené dávkování u dospělých (včetně starších pacientů)*

Doporučená dávka je jedna kapka přípravku Alphagan do postiženého oka (postižených očí) dvakrát denně, s časovým odstupem přibližně 12 hodin.

U starších pacientů není nutná úprava dávkování.

*Porucha funkce jater a ledvin*

Použití přípravku Alphagan u pacientů s poruchou funkce jater a ledvin nebylo studováno (viz bod 4.4).

*Pediatrická populace*

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

Podávání přípravku Alphagan dětem mladším 12 let se nedoporučuje a je kontraindikováno u novorozenců a dětí do 2 let (viz body 4.3, 4.4 a 4.9). Jsou známy závažné nežádoucí účinky, které se

po podání vyskytly u novorozenců. Bezpečnost a účinnost přípravku Alphagan u dětí a dospívajících ve věku 2– 17 let nebyly stanoveny.

### Způsob podání

Jako u všech očních kapek je ke snížení možné systémové absorpce doporučováno, aby byl slzný váček stlačen ve vnitřním očním koutku po dobu jedné minuty, okamžitě po vkápnutí každé kapky. To může pomoci ke snížení systémových nežádoucích účinků a zvýšení lokálního účinku. Zabraňte kontaktu kapací špičky s jakýmkoli povrchem, aby se předešlo kontaminaci oka nebo očních kapek.

Pokud se používá více než jeden topický oftalmologický přípravek, mají být rozdílné přípravky aplikovány s odstupem 5–15 minut.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Použití u novorozenců a dětí ve věku do 2 let (viz bod 4.8).
- Použití u pacientů léčených inhibitory monoaminoxidázy (MAO) a antidepresivy, které ovlivňují noradrenergický přenos (např. tricyklická antidepresiva a mianserin).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Pediatrická populace

Děti starší 2 let, zvláště ve věku 2–7 let a/nebo s tělesnou hmotností  $\leq 20$  kg, mají být léčeny s opatrností a monitorovány kvůli vysoké incidenci a závažnosti somnolence (viz bod 4.8).

#### Srdeční poruchy

Opatrnosti je třeba dbát při léčbě pacientů se závažným či nestabilním nebo neléčeným kardiovaskulárním onemocněním.

#### Poruchy oka

U některých pacientů (12,7 %) se v klinických studiích při léčbě přípravkem Alphagan vyskytly oční alergické reakce (podrobnosti viz bod 4.8). Pokud jsou pozorovány alergické reakce, léčba přípravkem Alphagan má být ukončena.

Po léčbě přípravkem Alphagan byly hlášeny oční hypersenzitivní reakce pozdního typu, v některých případech spojené se zvýšeným NOT.

#### Cévní poruchy

Alphagan má být používán s opatrností u pacientů s depresí, cerebrální či koronární insuficiencí, Raynaudovým syndromem, ortostatickou hypotenzí či thrombangiitis obliterans.

#### Porucha funkce jater a ledvin

Použití přípravku Alphagan nebylo u pacientů s poruchou funkce jater a ledvin studováno, proto je při léčbě takových pacientů nutné dbát zvýšené opatrnosti.

#### Benzalkonium-chlorid

Benzalkonium-chlorid může způsobit podráždění očí, příznaky suchého oka a může mít vliv na slzný film a povrch rohovky.

Benzalkonium-chlorid může být vstřebán měkkými kontaktními čočkami a může měnit jejich barvu. Pacienti mají zabránit kontaktu s měkkými kontaktními čočkami a mají je před aplikací vyjmout a vyčkat alespoň 15 minut před jejich opětovným nasazením.

Alphagan má být používán s opatrností u pacientů se syndromem suchého oka a u pacientů s možným poškozením rohovky. Pacienti mají být v případě dlouhodobé léčby monitorováni.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Alphagan je kontraindikován u pacientů léčených inhibitory monoaminoxidázy (MAO) a antidepresivy, které ovlivňují noradrenergický přenos (např. tricyklická antidepresiva a mianserin, viz bod 4.3).

Přestože nebyly provedeny žádné studie interakcí, má být zvážena možnost, že Alphagan zesiluje účinek látek, které mají tlumivý vliv na CNS (např. alkohol, barbituráty, opiáty, sedativa nebo anestetika).

Neexistují žádné údaje o hladině cirkulujících katecholaminů po podání přípravku Alphagan. Přesto se však doporučuje dbát opatrnosti u pacientů užívajících léčivé přípravky, které mohou ovlivnit metabolismus a zpětné vychytávání cirkulujících aminů (např. chlorpromazin, methylnfenidát, reserpin).

Po podání přípravku Alphagan bylo u některých pacientů zaznamenáno klinicky nevýznamné snížení krevního tlaku. Proto se při současném používání přípravku Alphagan a antidepresiv nebo srdečních glykosidů doporučuje dbát zvýšené opatrnosti.

Doporučuje se též dbát opatrnosti při zahájení (nebo změně dávky) souběžné léčby systémovým přípravkem (bez ohledu na lékovou formu), který může způsobit interakci s alfa-adrenergními antagonisty nebo ovlivňovat jejich účinek, např. agonisté či antagonisté adrenergických receptorů (např. isoprenalin, prazosin).

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Bezpečnost používání přípravku Alphagan v těhotenství u lidí nebyla dosud stanovena.

Ve studiích na zvířatech nebyly u brimonidin-tartrátu zjištěny žádné teratogenní účinky. U králíků brimonidin-tartrát při plazmatických hladinách vyšších než hladiny, kterých je dosahováno při léčbě u člověka, způsoboval zvýšený počet ztráty oplozeného vajíčka před implantací a poporodní snížení růstu. Alphagan má být v těhotenství používán pouze tehdy, pokud potenciální přínos léčby pro matku převažuje potenciální riziko pro plod. Pro snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

##### Kojení

Není známo, zda se brimonidin-tartrát vylučuje do lidského mateřského mléka. Vylučuje se však do mléka potkanů. Alphagan proto nemá být používán u kojících žen.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Alphagan může způsobit únavu a/nebo somnolenci, která může zhoršit schopnost řídit a obsluhovat stroje. Dále může Alphagan způsobit rozmazané vidění nebo poruchy vidění, které mohou narušit schopnost řídit a obsluhovat stroje, a to především v noci nebo za zhoršené viditelnosti. Pacient má vyčkat před řízením nebo obsluhou strojů, dokud tyto symptomy nevymizí.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Velmi časté hlášené nežádoucí účinky jsou suchost očí, oční hyperemie a pálení/bodání v očích, které se vyskytly u 25,9–31,2 % pacientů. Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle přechodné a nevyžadují přerušování léčby.

V klinických studiích se symptomy očních alergických reakcí vyskytly u 12,7 % subjektů (byly příčinou přerušeni léčby u 11,5 % pacientů), u většiny pacientů se objevily mezi 3. a 9. měsícem léčby.

V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Následující terminologie byla použita, aby klasifikovala frekvenci výskytu nežádoucích účinků: 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 ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 1: Seznam nežádoucích účinků**

<b>Třídy systémových orgánů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Méně časté	Alergické reakce
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Méně časté	Deprese
	Velmi vzácné	Insomnie
<i>Poruchy nervového systému</i>	Velmi časté	Bolest hlavy, somnolence
	Časté	Závratě Poruchy chuti
<i>Poruchy oka</i>	Velmi časté	Hyperemie Pálení/bodání v očích Rozmazané vidění Pocit cizího tělesa v oku Konjunktivální folikuly Pruritus Oční alergické reakce (alergická blefaritida, alergická blefarokonjunktivitida, alergická konjunktivitida a folikulární konjunktivitida)
	Časté	Hyperemie očních víček Otok očních víček Blefaritida Edém spojivek Výtok ze spojivek Bolest očí Slzení Fotofobie Erytém očních víček Eroze / tvorba skvrn na rohovce Suchost očí Bledost spojivek Abnormální vidění Konjunktivitida Iritace očí Konjunktivální papily
	Velmi vzácné	Iritida Mióza
<i>Srdeční poruchy</i>	Méně časté	Palpitace/arytmie (zahrnující bradykardii a tachykardii)
<i>Cévní poruchy</i>	Velmi vzácné	Hypertenze Hypotenze
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Časté	Symptomy onemocnění horních dýchacích cest
	Méně časté	Suchost nosní sliznice
	Vzácné	Dyspnoe
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Velmi časté	Sucho v ústech
	Časté	Gastrointestinální symptomy
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Velmi časté	Únava/somnolence
	Časté	Astenie

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v postmarketingovém použití přípravku Alphagan v klinické praxi. Protože byly hlášeny dobrovolně od populace neznámého počtu, není známa frekvence výskytu.

**Tabulka 2: Nežádoucí účinky hlášené v postmarketingovém použití**

<b>Třídy systémových orgánů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<i>Poruchy oka</i>	Iritida Iridocyklitida (uveitis anterior) Mióza Konjunktivitida Pruritus očního víčka
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Hypersenzitivita Kožní reakce včetně erytému Otok obličeje Pruritus Vyrážka Vazodilatace
<i>Srdeční poruchy</i>	Palpitace/arytmie (zahrnující bradykardii a tachykardii)
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Deprese
<i>Cévní poruchy</i>	Hypotenze Synkopa

Příznaky předávkování brimonidinem, jako jsou ztráta vědomí, letargie, somnolence, hypotenze, hypotonie, bradykardie, hypotermie, cyanóza, bledost, poruchy dechu a apnoe, byly hlášeny u novorozenců a malých dětí léčených brimonidinem v případech, kde byl bromonidin použit jako součást léčby kongenitálního glaukomu (viz bod 4.3).

Ve 3měsíční studii u dětí ve věku 2–7 let s glaukodem nedostatečně léčeným beta-blokátory, kde byl Alphagan použit jako doplňková terapie, byla hlášena zvýšená prevalence somnolence (55 %). U 8 % dětí byla somnolence závažná a u 13 % vedla k přerušení léčby. Výskyt somnolence klesal se zvyšujícím se věkem, s nejmenším výskytem u 7letých dětí (25 %), mnohem více byl však tento výskyt ovlivněn tělesnou hmotností. Výskyt u dětí s tělesnou hmotností ≤ 20 kg byl 63 % ve srovnání se skupinou s tělesnou hmotností větší než 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 prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciciucinky), případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

### Předávkování při očním podání (dospělí)

V hlášených případech jsou reakce podobné jako nežádoucí účinky, které jsou uvedeny výše.

### Systémové předávkování následkem náhodného požití (dospělí)

Informace ohledně náhodného požití brimonidinu u dospělých jsou velmi omezené. Jediný hlášený nežádoucí účinek byla hypotenze, která byla hlášena jako hypotenzní epizoda následovaná hypertenzí. Léčba po perorálním předávkování zahrnuje podpůrnou a symptomatickou léčbu. Musí být zajištěna průchodnost dýchacích cest.

Při perorálním předávkování jinými alfa<sub>2</sub>-agonisty byly zaznamenány symptomy jako hypotenze, astenie, zvracení, letargie, sedace, bradykardie, arytmie, mióza, apnoe, hypotonie, hypotermie, útlum dýchání a křeče.

### Pediatrická populace

Byly hlášeny případy závažných nežádoucích účinků po náhodném požití přípravku Alphagan dětmi. Jednalo se o symptomy deprese CNS, obvykle krátkodobé kóma nebo poruchu vědomí, letargii, somnolenci, hypotonii, bradykardii, hypotermii, bledost, poruchy dechu a apnoe, které vyžadovaly intenzivní péči, případně intubaci. U všech subjektů bylo hlášeno úplné odeznění příznaků během 6–24 hodin.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologika, sympatomimetika pro léčbu glaukomu, ATC kód: S01EA 05

Brimonidin je agonista alfa<sub>2</sub>-adrenergních receptorů, který je tisíckrát selektivnější vůči alfa<sub>2</sub>-adrenoreceptorům než vůči alfa<sub>1</sub>-adrenoreceptorům.

Tato selektivita vede k absenci mydriázy a vazokonstrikce v mikrocévkách asociovaných s lidským retinálním xenografem.

Topické podání brimonidin-tartrátu u lidí snižuje nitrooční tlak (NOT) s minimálním účinkem na kardiovaskulární nebo pulmonální parametry.

U pacientů trpících bronchiálním astmatem jsou k dispozici omezené údaje ukazující nulový výskyt nežádoucích účinků.

Alphagan má rychlý nástup účinku, s nejvyšším hypotenzním účinkem v oblasti očí pozorovaným 2 hodiny po podání dávky. Ve dvou jednoletých studiích snižoval Alphagan NOT průměrně o 4–6 mmHg.

Fluorofotometrické studie na zvířatech a lidech nasvědčují tomu, že brimonidin-tartrát má dvojitý mechanismus účinku. Alphagan zřejmě snižuje NOT snížením tvorby komorové tekutiny a zvyšuje uveosklerální odtok.

Klinické studie prokázaly, že Alphagan je účinný v kombinaci s topickými beta-blokátory. Krátkodobé studie také potvrdily, že Alphagan má klinicky relevantní přídavný účinek v kombinaci s travoprostem (6 týdnů) a latanoprostem (3 měsíce).

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Všeobecná charakteristika

Po očním podání 0,2% roztoku dvakrát denně po dobu 10 dní byly plazmatické koncentrace nízké (průměrná C<sub>max</sub> byla 0,06 ng/ml). Po opakovaném vkápnutí (2x denně po dobu 10 dní) došlo k mírné akumulaci v krvi. Plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v čase byla po 12 hodinách ve steady-state (AUC<sub>0-12h</sub>) 0,31 ng/hod/ml, ve srovnání s 0,23 ng/hod/ml po první dávce. Průměrný poločas v systémovém oběhu u lidí byl po topickém podání přibližně 3 hodiny.

Vazba brimonidinu na plazmatické proteiny je po topickém podání u lidí přibližně 29 %.

Brimonidin se *in vitro* a *in vivo* reverzibilně váže na melanin v očních tkáních. Po dvou týdnech vkapávání do oka byly koncentrace brimonidinu v duhovce, řasách a cévnatce 3–17krát vyšší než po jednorázové dávce. Při absenci melaninu nedochází k akumulaci.

Význam vazby na melanin u lidí je nejasný. Avšak při biomikroskopickém vyšetření pacientů léčených přípravkem Alphagan po dobu až 1 roku nebyly zjištěny významné oční nežádoucí účinky, ani nebyla zjištěna významná oční toxicita během jednoleté studie na bezpečnost očního podání u opic, které dostávaly přibližně 4násobné dávky, než je doporučená dávka brimonidin-tartarátu u lidí.

Po perorálním podání u lidí je brimonidin dobře absorbován a rychle eliminován. Podstatná část dávky (asi 75 %) se vylučuje močí ve formě metabolitů během 5 dní. Pomocí semikvantitativní tenkovrstvé chromatografie bylo v moči detekováno méně než 5 % nezměněného léčiva. *In vitro* studie používající zvířecí a lidská játra ukazují, že metabolismus je zprostředkován hlavně aldehydoxidázou a cytochromem P450. Systémová eliminace je zřejmě primárně zprostředkována hepatálním metabolismem.

Kinetický profil:

Po jednotlivé topické dávce 0,08 %, 0,2 % a 0,5 % byla pozorována velmi malá odchylka dávkové proporcionality u plazmatické  $C_{max}$  a AUC.

#### Vlastnosti u starších pacientů

$C_{max}$ , AUC a poločas brimonidinu byly podobné u starších pacientů (65 let a starších) po jednotlivé dávce ve srovnání s mladými dospělými, což ukazuje, že systémová absorpce a eliminace nejsou ovlivněny věkem.

Na základě údajů získaných z 3měsíční klinické studie, do které byli zahrnuti i starší pacienti, je 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  
Chlorid sodný  
Dihydrát natrium-citrátu  
Monohydrát kyseliny citronové  
Roztok kyseliny chlorovodíkové (k úpravě pH) nebo  
Roztok hydroxidu sodného (k úpravě pH)  
Čištěná voda

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Před prvním otevřením:

Velikost balení 2,5 ml: 2 roky

Velikosti balení 5,0 ml a 10,0 ml: 3 roky

Po prvním otevření: 28 dní.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření byla doložena na dobu 28 dní při 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska může být přípravek po otevření uchováván maximálně po dobu 28 dní při 25 °C. Jiná doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

HDPE lahvička s kapací LDPE špičkou a šroubovacím HIPS/PP uzávěrem nebo s uzávěrem s kontrolou kapání, krabička

Velikost balení: 1 x 2,5 ml, 1 x 5 ml, 1 x 10 ml, 3 x 2,5 ml, 3 x 5 ml, 3 x 10 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AbbVie s.r.o.

Metronom Business Center

Bucharova 2817/13

158 00 Praha 5 – Stodůlky

Česká republika

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

64/327/00-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 7. 6. 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 6. 6. 2012

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

6. 12. 2025