

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Alphagan 2 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje brimonidini tartras 2,0 mg, což odpovídá brimonidinum 1,3 mg
Jedna kapka roztoku obsahuje brimonidini tartras 70 mikrogramů (1 ml obsahuje 29 kapek, 1 kapka = přibližně 35 µl)

Pomocná látka se známým účinkem: 1 ml roztoku obsahuje obsahuje 0,05 mg benzalkonium-chloridu.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok

Popis přípravku: čirý, zelenožlutý až světle žlutý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Alphagan je určen k léčbě zvýšeného nitroočního tlaku (NT) 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.

Alphagan je určen dospělým pacientům.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučené dávkování u dospělých (včetně starších pacientů)

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

U starších pacientů není nutná úprava dávkování.

Porucha funkce jater a ledvin

Alphagan nebyl zkoušen u pacientů s poruchou funkce jater a ledvin (viz bod 4.4)

Pediatrická populace

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

Podávání Alphaganu dětem mladším 12 let se nedoporučuje a je kontraindikováno u novorozenců a dětí do 2 let věku (viz body 4.3, 4.4 a 4.9). Jsou známy vážné nežádoucí účinky, které se po podání vyskytly u novorozenců. Bezpečnost a účinnost Alphaganu u dětí a dospívajících ve věku 2 až 17 let nebyly stanoveny

Způsob podání

Jako u všech očních kapek je ke snížení možné systémové absorpce doporučováno, aby slzný váček byl stlačen ve vnitřním očním koutku po dobu jedné minuty. To má být provedeno okamžitě po

vkápnutí každé kapky. To může mít za následek snížení systémových nežádoucích účinků a zvýšení lokálního účinku. Zabraňte kontaktu kapací špičky s jakýmkoliv povrchem, aby se předešlo kontaminaci oka nebo očních kapek.

Pokud se používá více než jeden topický oftalmologický přípravek, rozdílné přípravky mají být 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 a antidepresivy, které ovlivňují noradrenergní přenos (např. tricyklická antidepresiva a mianserin).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Srdeční poruchy

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

Poruchy oka

U některých pacientů (12,7 %) se v klinických studiích při léčbě Alphaganem vyskytly alergické ční reakce (podrobnosti v bodu 4.8). Pokud jsou pozorovány alergické reakce, léčba Alphaganem má být ukončena.

Po léčbě Alphaganem byly hlášeny opožděné oční hypersenzitivní reakce, v některých případech spojené se zvýšeným nitroočním tlakem.

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

Alphagan nebyl zkoušen u pacientů s poruchou funkce jater a ledvin, proto je při léčbě takových pacientů nutná zvýšená opatrnost

Pediatrická populace

Děti od 2 let věku, zvláště 2-7 let a/nebo s tělesnou hmotností menší nebo rovnou 20 kg, mají být léčeny s opatrností a monitorovány kvůli vysoké incidenci a závažnosti somnolence (viz bod 4.8).

Benzalkonium-chlorid

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

Alphagan 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.

Benzalkonium-chlorid může být vstřebán měkkými očními čočkami a může měnit jejich barvu.

Pacienti mají zabránit kontaktu s měkkými kontaktními čočkami. Mají vyjmout kontaktní čočky před aplikací a vyčkat alespoň 15 minut před jejich opětovným nasazením.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Alphagan je kontraindikován u pacientů léčených inhibitory monoaminoxidázy (MAO) a antidepresivy, které ovlivňují noradrenergní 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 Alphaganu. Přesto se však doporučuje opatrnost u pacientů užívajících léčivé přípravky, které mohou ovlivnit metabolismus a zpětné vychytávání cirkulujících aminů (např. chlorpromazin, methylnfenidát, reserpin).

Po podání Alphaganu bylo u některých pacientů zaznamenáno klinicky nevýznamné snížení krevního tlaku. Proto se při současném užívání Alphaganu a antidepresiv nebo srdečních glykosidů doporučuje zvýšená opatrnost.

Doporučuje se též opatrnost při zahájení (nebo změně dávky) souběžné léčby systémovým přípravkem (bez ohledu na lékovou formu), který může způsobit interakci s alfa-adrenergními antagonisty nebo zasahovat do jejich účinku, např. agonisté či antagonisté adrenergních receptorů (např. isoprenalin, prazosin).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost používání Alphaganu v době těhotenství u lidí nebyla dosud stanovena.

Ve studiích na zvířatech neměl brimonidin-tartrát 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 ospalost, 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 neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Velmi časté hlášené nežádoucí účinky jsou suchost očí, oční hyperemie a pálení/bodání v očích, které se vyskytly u 22 až 25% pacientů. Jsou obvykle přechodné a běžně nevyžadují přerušování léčby.

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

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Následující terminologie byla použita tak, aby klasifikovala frekvenci výskytu nežádoucích účinků: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy imunitního systému

Méně časté: systémové alergické reakce

Psychiatrické poruchy

Méně časté: deprese

Velmi vzácné: insomnie

Poruchy nervového systému

Velmi časté: bolest hlavy, ospalost

Časté: závratě, poruchy chuti

Velmi vzácné: synkopa

Poruchy oka

Velmi časté:

Iritace očí (hyperemie, pálení/bodání v očích, pocit cizího tělesa v oku, konjunktivální folikuly, svědění očí)

Rozmazané vidění

Alergická blefaritida, alergická blefarokonjunktivitida, alergická konjunktivitida, oční alergické reakce a folikulární konjunktivitida

Časté:

Lokální iritace (hyperemie očních víček, otok očních víček, blefaritida, bolest očí, slzení, výtok ze spojivek, edém spojivek), fotofobie, eroze/ tvorba skvrn na rohovce, suchost očí, bledost spojivek, abnormální vidění, konjunktivitida

Velmi vzácné:

Iritida, mióza

Srdeční poruchy

Méně časté: palpitace/arytmie (zahrnující bradykardii a tachykardii)

Cévní poruchy

Velmi vzácné: hypertenze, hypotenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: symptomy onemocnění horních dýchacích cest

Méně časté: suchost nosní sliznice

Vzácné: dyspnoe

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: sucho v ústech

Časté: gastrointestinální symptomy

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: únava

Časté: astenie

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

Není známo:

Poruchy oka

Iridocyklitida (uveitis anterior)

Svědění očí

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Kožní reakce včetně erytému, otoku obličeje, svědění, vyrážky a vazodilatace

Příznaky předávkování brimonidinem, jako je 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 tříměsíční studii u dětí ve věku 2-7 let s glaukomem nedostatečně léčeným beta-blokátory, kde byl Alphagan použit jako doplňková terapie, byla hlášena zvýšená prevalence somnolence (55%). U 8% dětí byla somnolence vážná 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 20kg (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 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. Byla hlášena jako hypotenzní epizoda, která byla následována hypertenzí.

Léčba po perorálním předávkování zahrnuje podpůrnou a symptomatickou léčbu. Musí být zajištěna průchodnost dýchacích cest.

Při perorálním předávkování jinými alfa₂-agonisty byly zaznamenány symptomy jako hypotenze, astenie, zvracení, letargie, sedace, bradykardie, arytmie, mióza, apnoe, hypotonie, hypotermie, útlum dýchání a křeče.

Pediatrická populace:

Byly také hlášené případy vážných nežádoucích účinků po náhodném požití Alphaganu dětmi. Jednalo se o symptomy deprese CNS, krátkodobé koma nebo poruchu vědomí, letargii, somnolenci, hypotonii, bradykardii, hypotermii, bledost, poruchy dechu a apnoe a 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: S01EA05

Brimonidin je agonista alfa₂-adrenergických receptorů, který je tisíckrát selektivnější vůči alfa₂-adrenoreceptorům než vůči alfa₁-adrenoreceptorům.

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

Topické podání brimonidin-tartarátu u lidí snižuje nitrooční tlak (NT) 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 studiích v délce 1 roku Alphagan snižoval nitrooční tlak průměrně o 4 - 6 mm Hg.

Fotometrické studie na zvířatech a lidech nasvědčují tomu, že brimonidin-tartrát má dvojitý mechanismus účinku. Alphagan zřejmě snižuje NT snížením tvorby komorové tekutiny a zvýšením uveosklerálního odtoku.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

a) Všeobecná charakteristika

Po očním podání 0,2 % roztoku dvakrát denně po dobu 10 dní byly plazmatické koncentrace nízké (průměrná C_{max} byla 0,06 ng/ml). Po opakovaném vkápnutí (2 x 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_{0-12h}) 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 topické dávce 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 3-17 krát 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 Alphaganem po dobu až 1 roku nebyly zjištěny významné nežádoucí účinky na oči, ani nebyla zjištěna významná oční toxicita během jednoleté studie na bezpečnost očního podání u opic, které dostávaly asi 4násobné dávky, než je doporučená dávka brimonidin- tartrátu.

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, v moči nebylo zjištěno žádné nezměněné léčivo. *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.

b) Vlastnosti u pacientů

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 1 mol/l (k úpravě pH) nebo roztok hydroxidu sodného 1 mol/l (k úpravě pH), čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

Velikost balení 2,5 ml: 2 roky

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

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím 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.

Po otevření: Spotřebujte do 28 dní.

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

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

22. 9. 2022