

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Glabrin 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 přípravku obsahuje přibližně 0,07 mg brimonidini-tartras.

Pomocná látka se známým účinkem: 1 ml roztoku obsahuje 0,05 mg benzalkonium-chloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok.

Čirý, světle žlutý roztok.

pH: 6,3 – 6,5

Osmolalita: 260 – 310 mOsm/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Snížení zvýšeného nitroočního tlaku (NT) u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo s oční hypertenzí.

- Jako monoterapie u pacientů, kde je léčba topickými beta-blokátory kontraindikována.
- Jako doplňková terapie k jiným lékům snižujícím nitrooční tlak, pokud není požadované snížení nitroočního tlaku dosaženo jedním přípravkem (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučené dávkování u dospělých (včetně starších pacientů)

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

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

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

Použití u poruchy funkce ledvin a jater

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

Pediatrická populace

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

Podávání přípravku Glabrin dětem mladším 12 let se nedoporučuje a je kontraindikováno u novorozenců a dětí (ve věku do 2 let) (viz body 4.3, 4.4 a 4.9). Je známo, že u novorozenců se mohou vyskytnout závažné nežádoucí účinky.

Bezpečnost a účinnost u dětí nebyly stanoveny.

Způsob podání

Oční podání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Novorozenci a děti (ve věku do 2 let) (viz bod 4.8).
- Pacienti léčení inhibitory monoaminoxidázy (MAO) a antidepresivy, které ovlivňují noradrenergní přenos (např. tricyklická antidepresiva a mianserin).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Děti ve věku od 2 let, obzvláště v rozmezí 2-7 let a/nebo s tělesnou hmotností ≤ 20 kg, mají být léčeny s opatrností a pečlivě monitorovány kvůli vysoké incidenci a závažnosti somnolence (viz bod 4.8).

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

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

U očních kapek obsahující brimonidin-tartarát byly hlášeny opožděné oční hypersenzitivní reakce, v některých případech spojené se zvýšeným nitroočním tlakem.

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

Brimonidin nebyl zkoušen u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin; proto je nutná opatrnost při léčbě takových pacientů.

Konzervační přípravek obsažený v přípravku Glabrin, benzalkonium-chlorid, může způsobit podráždění očí. Zamezte kontaktu s měkkými kontaktními čočkami. Před aplikací přípravku je třeba kontaktní čočky vyjmout a počkat alespoň 15 minut, než je možné je opět nasadit. Může dojít k zabarvení měkkých kontaktních čoček.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Glabrin 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 specifické studie interakcí, má být zvažena možnost, že přípravek Glabrin potencuje účinek látek, které mají tlumivý vliv na CNS (alkohol, barbituráty, opiáty, sedativa nebo anestetika).

Neexistují žádné údaje o hladině cirkulujících katecholaminů po podání brimonidinu. Přesto se však doporučuje opatrnost u pacientů užívajících léčivé látky, které mohou ovlivnit metabolismus a zpětné vychytávání cirkulujících aminů např. chlorpromazin, methylfenidát, reserpin.

Po podání očních kapek obsahující brimonidin-tartarát bylo u některých pacientů zaznamenáno klinicky nevýznamné snížení krevního tlaku. Proto se při užívání léčivých látek jako jsou antihypersenzitiva a/nebo srdeční glykosidy současně s přípravkem Glabrin 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 agonisty nebo zasahovat do jejich účinku, např. agonisté nebo antagonisté adrenergních receptorů (např. isoprenalin, prazosin).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost používání v průběhu těhotenství u lidí nebyla dosud stanovena. Ve studiích na zvířatech neměl brimonidin-tartarát žádné teratogenní účinky. U králíků způsoboval brimonidin-tartarát při plazmatických hladinách vyšších než hladiny, kterých je dosahováno při léčbě u člověka, zvýšený počet ztráty oplozeného vajíčka před implantací a poporodní snížení růstu. Přípravek Glabrin má být v průběhu těhotenství používán pouze tehdy, pokud potenciální přínos léčby pro matku převyšuje potenciální riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda se brimonidin vylučuje do lidského mateřského mléka. Vylučuje se však do mléka laktujících potkaních samic. Přípravek Glabrin proto nemá být používán u kojících žen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tento přípravek může způsobit únavu a/nebo ospalost, které mohou zhoršit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Tento přípravek může způsobit rozmazané vidění a/nebo poruchy vidění, které mohou narušit schopnost řídit nebo 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

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou sucho v ústech, oční hyperemie a pálení/bodání v očích, které se vyskytly u 22 až 25 % pacientů. Jsou obvykle jsou 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.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V každé skupině frekvence 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	($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
Vzácné	($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
Velmi vzácné	($< 1/10\ 000$)

Není známo	(z dostupných údajů nelze určit)
------------	----------------------------------

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
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	Závrať, abnormální chuť.
	Velmi vzácné	Synkopa
Poruchy oka	Velmi časté	Iritace očí (hyperemie, pálení a pocit bodání v očích, pruritus, pocit cizího tělesa v oku, konjunktivální folikuly), rozmazané vidění, alergická blefaritida, alergická blefarokonjunktivitida, alergická konjunktivitida, oční alergická reakce a folikulární konjunktivitida.
	Časté	Lokální iritace (hyperemie a otok očních víček, blefaritida, edém spojivek a sekrece spojivek, bolest očí a slzení), fotofobie, eroze a tvorba skvrn na rohovce, suché oči, zblednutí spojivek, poruchy 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	Symptomy onemocnění horních dýchacích cest
	Méně časté	Suché nosní sliznice
	Rare	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 očních kapek obsahujících brimonidin-tartrát v klinické praxi. Protože byly hlášeny dobrovolně od populace neznámého počtu, není známa frekvence výskytu.

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy oka	Není známo	Iridocyklitida (uveitis anterior), pruritus očních víček.
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Není známo	Kožní reakce včetně erytému, edému obličeje, pruritu, vyrážky a vazodilatace.

Příznaky předávkování brimonidinem, jako je ztráta vědomí, letargie, somnolence, hypotenze, hypotonie, bradykardie, hypotermie, cyanóza, bledost, respirační deprese a apnoe byly hlášeny u novorozenců a malých dětí léčených brimonidinem v případech, kdy byl brimonidin použit jako součást léčby kongenitálního glaukomu (viz bod 4.3).

Ve tříměsíční studii fáze III u dětí ve věku 2-7 let s glaukomem nedostatečně kontrolovaným beta-blokátory, kde byl brimonidin použit jako doplňková terapie, byla hlášena zvýšená prevalence somnolence (55 %). U 8 % dětí byla somnolence závažná a u 13 % vedla k přerušení léčby. Incidence somnolence klesala se zvyšujícím se věkem, s nejmenší incidencí u 7letých dětí (25 %), mnohem více byl však tento výskyt ovlivněn tělesnou hmotností. Incidence u dětí s tělesnou hmotností ≤ 20 kg byla 63% ve srovnání se skupinou s tělesnou hmotností > 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 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 alfa-2-agonisty byly zaznamenány symptomy jako hypotenze, astenie, zvracení, letargie, sedace, bradykardie, arytmie, mióza, hypotonie, hypotermie, útlum dýchání a křeče.

Pediatrická populace

Byly hlášeny případy závažných nežádoucích účinků po náhodném požití očních kapek s brimonidinem dětmi. Jednalo se o symptomy deprese CNS, krátkodobé kóma nebo poruchu vědomí, letargii, somnolenci, hypotonii, bradykardii, hypotermii, bledost, respirační deprese a apnoe a

vyžadovaly přijetí na jednotku intenzivní péče, případně intubaci. U všech subjektů bylo hlášeno úplné odeznění příznaků, obvykle během 6-24 hodin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Sympatomimetika pro léčbu glaukomu, ATC kód: S01EA05.

Brimonidin je agonista alfa-2-adrenergických receptorů, který je tisíckrát selektivnější vůči alfa-2--adrenoreceptorům než vůči alfa-1-adrenoreceptorům.

Tato selektivita vede k absenci mydriázy a vazokonstrikce v mikrocévkách souvisejících s lidským retinálním xanografem.

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.

Topické podání brimonidin-tartarátu má rychlý nástup účinku, s nejvyšším hypotenzním účinkem v oblasti očí pozorovaným 2 hodiny po podání dávky. Ve dvou jednoletých studiích oční kapky obsahující brimonidin-tartarát snižovaly NT průměrně o 4-6 mm Hg.

Fluorofotometrické studie na zvířatech a u lidí nasvědčují tomu, že brimonidin-tartarát má dvojitý mechanismus účinku. Brimonidin zřejmě snižuje NT snížením tvorby komorové tekutiny a zvýšením uveosklerálního odtoku.

Klinické studie ukazují, že oční kapky obsahující brimonidin-tartarát jsou účinné v kombinaci s topickými beta-blokátory. Krátkodobé studie také naznačují, že oční kapky obsahující brimonidin-tartarát mají 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 opakované instilaci (2krát denně po dobu 10 dní) došlo k mírné akumulaci v krvi. Plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v čase byla po 12 hodinách v ustáleném stavu (AUC_{0-12h}) 0,31 ng·hod/ml, ve srovnání s 0,23 ng·hr/ml po první dávce. Průměrný zdánlivý 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 instilace do oka byly koncentrace brimonidinu v duhovce, řasnatém tělísku a cévnatce a sítnici 3 až 17krát vyšší než po jednorázové dávce. Při absenci melaninu nedochází k akumulaci.

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

Po perorálním podání u lidí je brimonidin dobře absorbován a rychle eliminován. Podstatná část dávky (asi 75 % dávky) 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 zprostředkovaná hepatálním metabolismem.

Kinetický profil:

Po topickém podání jednorázové dávky 0,08%, 0,2% a 0,5% roztoku 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 zdánlivý poločas brimonidinu byly podobné u starších pacientů (65 let a starších) po jednorázové 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 a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzalkonium-chlorid
Polyvinylalkohol
Chlorid sodný
Natrium-citrát
Monohydrát kyseliny citronové
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) nebo
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené balení: 2 roky
Po prvním otevření: 28 dní

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá LDPE kapací lahvička s LDPE kapací špičkou a bílým HDPE šroubovacím uzávěrem.
Jedna lahvička obsahuje 5 ml roztoku.
Velikost balení: 1 x 5 ml, 3 x 5 ml a 6 x 5 ml.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH
Ernst-Melchior-Gasse 20
1020 Vídeň
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

64/084/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 11. 2020
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 5. 2022