

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Brimonidine Polpharma 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 obsahuje brimonidini tartras 0,06 mg, což brimonidinum odpovídá 0,04 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok

Čirý žlutozelený roztok bez viditelných částic  
Osmolalita: 280 - 330 mosmol/kg  
pH: 5,7 - 6,5

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Snižování zvýšeného nitroočního tlaku (IOP) u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo s oční hypertenzí

- v monoterapii u pacientů, u nichž je léčba topickými beta-blokátory kontraindikována.
- jako přídatná terapie k jiným léčivům na snižování nitroočního tlaku, jestliže není požadovaného nitroočního tlaku dosaženo pomocí jednoho přípravku (viz bod 5.1).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### *Doporučené dávkování u dospělých (včetně starších pacientů)*

Doporučená dávka je jedna kapka přípravku Brimonidine Polpharma aplikovaná do postiženého oka/očí dvakrát denně, v odstupu přibližně 12 hodin. U starších pacientů není nutná žádná úprava dávkování.

##### *Porucha funkce ledvin a jater*

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyly použití brimonidinu studovány (viz bod 4.4).

##### *Pediatrická populace*

U dospívajících (ve věku od 12 do 17 let) nebyla provedena žádná klinická studie.

Přípravek Brimonidine Polpharma se nedoporučuje používat u dětí ve věku do 12 let a je kontraindikován u novorozenců a kojenců dětí (do 2 let věku) (viz body 4.3, 4.4 a 4.8). Je známo, že u novorozenců se mohou vyskytnout závažné nežádoucí účinky. Bezpečnost a účinnost přípravku Brimonidine Polpharma nebyly u dětí stanoveny.

## Způsob podání

Pouze oční podání.

Brimonidine Polpharma je sterilní roztok, který neobsahuje konzervační látky

Před aplikací očních kapek:

- Při prvním použití, před podáním kapky do oka, má pacient nejprve vyzkoušet použití aplikátoru lahvičky pomalým stlačením, aby se jedna kapka dostala ven, mimo oko.
- Pokud si je pacient jist, že zvládne kapku vytlačit, má si vybrat pozici, která mu nejvíce vyhovuje při aplikaci kapek (může si sednout, lehnout na záda nebo stát před zrcadlem).

## **Návod k použití:**

1. Před použitím tohoto léčivého přípravku by si měl pacient důkladně umýt ruce.
2. Pokud je balení nebo lahvička poškozena, léčivý přípravek se nemá používat
3. Při prvním použití léčivého přípravku je nutné odšroubovat víčko po ujištění, že nedošlo k porušení kroužku garantujícího neporušenost obalu. Pacient má cítit mírný odpor, dokud se kroužek neporuší.
4. Po uvolnění má být kroužek vyhozen, protože může spadnout do oka a způsobit zranění.
5. Pacient má zaklonit hlavu, jemně stáhnout spodní víčko a vytvořit kapsu mezi okem a víčkem. (Je nutné se vyvarovat se kontaktu mezi hrotem kapátka lahvičky okem, víčkem nebo prsty.)
6. Jedna kapka má být vkápnuta do oka pomalým stlačením lahvičky. Pacient má lahvičku jemně stlačit uprostřed a nechat kapku spadnout do oka. Mezi stlačením a vycházející kapkou může být prodleva několik sekund. Pacient nemá stlačovat lahvičku příliš tvrdě. Pokud si pacient není jistý, jak podat tento léčivý přípravek, má se zeptat lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
7. Poté má pacient zatlačit slzný kanálek po dobu asi 1 minuty (zatlačením prstu do rohu oka u nosu), zavřít oko/oči a nechat ho/je po celou dobu zavřené. Tím je zajištěno, že je kapka absorbována okem a množství léčiva vyplaveného slzným kanálkem do nosu bude pravděpodobně sníženo.
8. Pacient má opakovat kroky 5, 6 a 7 na druhém oku, pokud mu to lékař doporučil.
9. Po použití a před opětovným uzavřením má být lahvička protřepána směrem dolů, aniž by se dotkla špičky kapátka, aby se odstranila veškerá zbylá kapalina ze špičky. To je nezbytné pro zajištění kapání následných kapek. Po aplikaci se má uzávěr na lahvičce zašroubovat.

Při bodové okluzi nebo zavírání očních víček po dobu 1 minuty dochází ke snížení systémové absorpce. To může mít za následek snížení systémových nežádoucích účinků a zvýšení lokální aktivity.

Pokud se používá více než jeden lokální oční léčivý přípravek, má být každý z nich podán s odstupem nejméně 5 minut. Oční masti mají být podávány jako poslední.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku
- Novorozenci a kojenci (mladší než dva roky)
- Pacienti léčení inhibitory monoaminoxidázy (MAO) a pacienti užívající antidepresiva, která ovlivňují noradrenergní přenos (např. tricyklická antidepresiva a mianserin).

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

Děti ve věku 2 let a starší, zvláště pak děti ve věku mezi 2 a 7 lety a/nebo děti o tělesné hmotnosti  $\leq 20$  kg mají být léčeny s opatrností a pečlivě sledovány kvůli vysoké incidenci a závažnosti somnolence (viz bod 4.8).

Opatrnosti je třeba při léčení pacientů trpících závažným nebo nestabilizovaným a nekontrolovaným kardiovaskulárním onemocněním.

U některých pacientů (12,7 %) v klinických studiích se objevila oční alergická reakce při použití brimonidinu (podrobné informace viz bod 4.8). V případě výskytu alergických reakcí je třeba léčbu přípravkem Brimonidine Polpharma ukončit.

Opožděné oční hypersenzitivní reakce byly hlášeny při použití brimonidinu o koncentraci 0,2 %, přičemž některé z nich byly spojeny se zvýšením nitroočního tlaku (IOP).

Brimonidin se má používat s opatrností u pacientů s depresí, cerebrální nebo koronární insuficiencí, Raynaudovým syndromem, ortostatickou hypotenzí nebo obliterující tromboangiitidou.

Brimonidin nebyl studován u pacientů s poruchou funkce jater či ledvin, proto má být u těchto pacientů používán s opatrností.

Brimonidine Polpharma nebyl studován u pacientů s kontaktními čočkami.

Před aplikací přípravku mají být kontaktní čočky vyjmuty a být znovu nasazeny 15 minut po podání.

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

Brimonidine Polpharma je kontraindikován u pacientů léčených inhibitory monoaminoxidázy (MAO) a u pacientů užívajících antidepresiva, která působí na noradrenergní přenos (např. tricyklická antidepresiva a mianserin), (viz bod 4.3).

Specifická sledování lékových interakcí s brimonidinem se sice neprováděla, je však třeba vzít v úvahu možnost aditivního nebo potencujícího účinku s látkami tlumícími CNS (alkohol, barbituráty, opiáty, sedativa nebo anestetika).

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se hladiny cirkulujících katecholaminů po podání brimonidinu. Opatrnost se však doporučuje u pacientů užívajících léčiva, která mohou ovlivnit metabolismus a vychytávání cirkulujících aminů, např. chlorpromazin, methylenfenidát, reserpin.

Po aplikaci očních kapek obsahujících brimonidin se u některých pacientů objevil klinicky nevýznamný pokles krevního tlaku. Opatrnost se doporučuje při souběžném podávání brimonidinu a takových léčiv, jako jsou antihypertenziva a/nebo srdeční glykosidy.

Opatrnost se doporučuje při zahájení (nebo změně dávky) souběžné léčby systémovým přípravkem (bez ohledu na jeho lékovou formu), který může způsobit interakci s alfa-adrenergními agonisty nebo zasahovat do jejich působení, tj. agonisté či antagonisté adrenergních receptorů (např. isoprenalin, prazosin).

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

##### Těhotenství

Bezpečnost používání tohoto přípravku v průběhu těhotenství u člověka dosud nebyla stanovena. Ve studiích na zvířatech nevykazoval brimonidin žádné teratogenní účinky (viz bod 5.3). Přípravek Brimonidine Polpharma se má během těhotenství používat pouze v případech, kdy potenciální přínos léčby pro matku převáží nad možným rizikem pro plod.

##### Kojení

Není známo, zda brimonidin u člověka přechází do mateřského mléka. Vylučuje se však do mléka kojících samic potkanů. Přípravek Brimonidine Polpharma se proto nemá u kojících matek používat.

##### Fertilita

Neklinické údaje vycházející z konvenčních studií toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka (viz bod 5.3).

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

Bromidine může způsobit únavu a/nebo ospalost, jež mohou zhoršovat schopnost řídit a obsluhovat stroje. Dále může způsobovat rozmazané vidění a/nebo poruchy vidění, které mohou narušit schopnost řídit a obsluhovat stroje, zvláště v noci nebo při nedostatečném osvětlení. Pacient má vyčkat před řízením nebo obsluhou strojů, dokud tyto symptomy neodezní.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou sucho v ústech, oční hyperemie a pálení/bodání v očích, které se vyskytly u 22 - 25 % pacientů. Nežádoucí účinky jsou obvykle přechodné a běžně nevyžadují žádné přerušení léčby.

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

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Pro klasifikaci výskytu nežádoucích účinků byla použita následující terminologie: 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 vnímání chuti

Velmi vzácné: Synkopa

##### *Poruchy oka*

Velmi časté: Podráždění očí (hyperemie, pálení/bodání, svědění očí, pocit cizího tělesa v oku, konjunktivální folikuly), rozmazané vidění, alergická blefaritida, alergická blefarokonjunktivitida, alergická konjunktivitida, oční alergické reakce a folikulární konjunktivitida

Časté: Lokální podráždění (hyperemie a edém očních víček, blefaritida, otok spojivek a výtok, bolest očí, slzení), fotofobie, eroze a zbarvení rohovky, suché oči, bledost spojivek, poruchy zraku, 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 horních cest dýchacích

Méně časté: Suchá 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 ze sledování po zavedení přípravku obsahujícího brimonidin v klinické praxi. Protože byly hlášeny dobrovolně od populace neznámého počtu, frekvence výskytu není známa.

Není známo:

*Poruchy oka:* Iridocyklitida (uveitis anterior), svědění očních víček

*Poruchy kůže a podkožní tkáň:* Kožní reakce včetně erytému, edému obličeje, svědění, vyrážky a vazodilatace

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

Ve tříměsíční studii fáze III u dětí ve věku 2-7 let s glaukomem, který se nedařilo odpovídat způsobem zvládnout beta-blokátory, kde byl brimonidin použit jako doplňková terapie, byla hlášena vysoká prevalence somnolence (55%). U 8 % dětí byla somnolence závažná a u 13 % vedla k přerušení léčby. Incidence somnolence klesala se zvyšujícím se věkem, přičemž nejmenší byla zjištěna u skupiny 7letých dětí (25 %), mnohem více byla však ovlivněna tělesnou hmotností. Ve srovnání se skupinou s tělesnou hmotností nad 20 kg byla incidence u dětí s tělesnou hmotností  $\leq 20$  kg častější (63 %) ve srovnání se skupinou s tělesnou hmotností  $>20$  kg (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 adresy:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### **4.9 Předávkování**

##### **Předávkování při očním podání (dospělí):**

V hlášených případech předávkování byly obecně reakce stejné, jako jsou uvedené nežádoucí účinky.

##### **Systémové předávkování v důsledku náhodného požití (dospělí):**

Informace ohledně náhodného požití brimonidinu u dospělých jsou velmi omezené. Jediným dosud hlášeným nežádoucím účinkem byla hypotenze hlášená jako hypotenzní epizoda následovaná hypertenzí.

Léčba po perorálním předávkování zahrnuje podpůrnou a symptomatickou léčbu. Je třeba zajistit průchodnost dýchacích cest pacienta.

Při perorálním předávkování jinými alfa-2-agonisty byly hlášeny příznaky jako hypotenze, astenie, zvracení, letargie, sedace, bradykardie, arytmie, mióza, apnoe, hypotonie, hypotermie, respirační deprese a křeče.

### Pediatrická populace:

Byly též publikovány nebo hlášeny případy závažných nežádoucích účinků po náhodném požití brimonidinu dětmi. U pacientů se projevíly příznaky útlumu CNS, typicky dočasné koma nebo snížená úroveň vědomí, letargie, somnolence, hypotonie, bradykardie, hypotermie, bledost, respirační deprese a apnoe a vyžadovaly přijetí na jednotku intenzivní péče, v případě potřeby i s intubací. U všech subjektů bylo hlášeno plné zotavení, obvykle do 6-24 hodin.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antiglaukomatika a miotika, 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 lidskými retinálními xenografty.

Topické podání brimonidin-tartrátu u lidí snižuje nitrooční tlak (IOP) s minimálním účinkem na kardiovaskulární nebo pulmonální parametry.

U pacientů trpících bronchiálním astmatem jsou k dispozici pouze omezené údaje svědčící o absenci nežádoucích účinků.

Lokálně aplikovaný brimonidin má rychlý nástup účinku a nejvyšší účinek na snížení nitroočního tlaku je patrný do dvou hodin po podání dávky. Ve dvou jednoletých studiích snižovaly oční kapky obsahující brimonidin nitrooční tlak (IOP) průměrně o 4 - 6 mm Hg.

Fluorofotometrické studie na zvířatech a u lidí svědčí o tom, že brimonidin-tartrát má dvojitý mechanismus účinku. Předpokládá se, že brimonidin může nitrooční tlak (IOP) snižovat redukcí tvorby komorové tekutiny a zvýšením uveosklerálního odtoku.

Klinické studie ukazují, že oční kapky obsahující brimonidin jsou účinné v kombinaci s topickými beta-blokátory. Krátkodobější studie také naznačují, že oční kapky obsahující brimonidin mají klinicky relevantní přídatný účinek v kombinaci s travoprostem (6 týdnů) a latanoprostem (3 měsíce).

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### a) Obecná charakteristika

Po očním podání 0,2% roztoku dvakrát denně po dobu 10 dní byly plazmatické koncentrace nízké (průměrná  $C_{max}$  činila 0,06 ng/ml). Po opakované instilaci (dvakrát 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-hod/ml po první dávce. Průměrný zdánlivý poločas v systémové cirkulaci u člověka byl po topickém podání přibližně 3 hodiny.

Vazba brimonidinu na plazmatické proteiny činí po topickém podání u člověka přibližně 29 %.

Brimonidin se *in vitro* a *in vivo* reverzibilně váže na melanin v očních tkáních. Po dvou týdnech oční aplikace byly koncentrace brimonidinu v duhovce, řasnatém tělísku a cévnatce a sítnici 3-17krát vyšší než po jednorázové dávce. Při absenci melaninu k akumulaci nedochází.

Význam vazby na melanin u člověka je nejasný. Avšak při biomikroskopickém vyšetření očí pacientů léčených očními kapkami obsahujícími brimonidin po dobu až 1 roku nebyly zjištěny významné

nežádoucí účinky na oči, ani nebyla zjištěna významná oční toxicita během jednoleté studie bezpečnosti očního podání u opic, které dostávaly přibližně 4násobné dávky, než je doporučená dávka brimonidin-tartrátu

Po perorálním podání u člověka se brimonidin dobře vstřebává a rychle vylučuje. Velká část dávky (přibližně 75 %) se vyloučila do 5 dní moči ve formě metabolitů; v moči nebylo zjištěno žádné nezměněné léčivo. Studie *in vitro* používající zvířecí a lidská játra svědčí o tom, že metabolismus je zprostředkován z velké části aldehydoxidázou a cytochromem P450. Zdá se tedy, že primární cestou systémové eliminace je jaterní metabolismus.

Kinetický profil:

Po jednorázovém místním podání dávky 0,08 %; 0,2 % a 0,5 % roztoku nebyla u plazmatických hodnot  $C_{max}$  a AUC zjištěna žádná velká odchylka od dávkové proporcionality.

#### b) Charakteristika u jednotlivých pacientů

Charakteristika u starších pacientů:

Ve srovnání s mladými dospělými jsou hodnoty  $C_{max}$ , AUC a zdánlivého poločasu brimonidinu u starších pacientů (65 let a starších) po jednorázové dávce podobné, což svědčí o tom, že systémové vstřebávání a eliminace nejsou věkem ovlivněny.

Na základě údajů získaných z tříměsíční klinické studie, do které byli zahrnuti i starší pacienti, je systémová expozice brimonidinu velmi nízká.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

U králíků brimonidin při plazmatických hladinách vyšších než hladiny, kterých se dosahuje při léčbě u člověka, způsoboval zvýšený počet preimplantačních ztrát a postnatální snížení růstu.

Neklinické údaje vycházející z konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, karcinogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Polyvinylalkohol  
Natrium-citrát  
Monohydrát kyseliny citronové  
Chlorid sodný  
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)  
Hydroxid sodný (na úpravu pH)  
Čištěná voda

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky  
Po prvním otevření: 90 dní

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

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

Bílá LDPE lahvička (5 ml) s vícedávkovým HDPE aplikátorem kapek zabraňujícím zpětné kontaminaci díky silikonovému ventilovému systému a filtraci vzduchu vracejícího se do lahvičky a šroubovacím HDPE uzávěrem garantující neporušenost obalu, krabička.

1 x 5 ml

3 x 5 ml

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky

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

Zakłady Farmaceutyczne Polpharma SA  
ul. Pelplińska 19  
83-200 Starogard Gdański  
Polsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

64/335/18-C

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

Datum první registrace: 30. 10. 2019

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

27. 3. 2020