

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Brimonidin Olikla 2 mg/ml očné roztokové kvapky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml očných roztokových kvapiek obsahuje: 2 mg brimonidínium-tartarátu, ekvivalentné 1,3 mg brimonidínu.

1 kvapka roztoku obsahuje 65,2 mikrogramov brimonidínium-tartarátu, ekvivalentné 43 mikrogramom brimonidínu.

Pomocná látka so známym účinkom: 1 ml očných kvapiek obsahuje 0,05 mg benzalkónium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očné roztokové kvapky.

Číry žltozelený až svetložltozelený roztok.

pH: 5,5 – 6,5

osmolalita: 0,290 – 0,335 Osmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Brimonidin Olikla je indikovaný na zníženie zvýšeného vnútroočného tlaku (IOT) u dospelých pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom alebo s očnou hypertenziou.

- Ako monoterapia u pacientov, u ktorých je liečba topickými betablokátormi kontraindikovaná.
- Ako doplnková liečba iných liekov znižujúcich vnútroočný tlak, pokiaľ požadované zníženie IOT nie je možné dosiahnuť jedným liekom (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedna kvapka Brimonidinu Olikla do postihnutého oka/očí dvakrát denne, približne s 12 hodinovým časovým odstupom. U starších pacientov nie je nutná úprava dávkovania.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek a pečene

Brimonidín nebol skúšaný u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa žiadne štúdie u dospievajúcich (12- až 17-ročných).

Brimonidin Olikla sa neodporúča používať u detí mladších ako 12 rokov a je kontraindikovaný u novorodencov a dojčiat (mladších ako 2 roky) (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.9). Je známe, že u novorodencov sa môžu objaviť vážne nežiaduce účinky. Bezpečnosť a účinnosť Brimonidinu Olikla u detí nebola stanovená.

Spôsob podávania

Očné použitie.

Na zníženie možnej systémovej absorpcie sa odporúča zatlačiť na slzný vachok v oblasti vnútorného očného kútika (oklúzia slzného bodu) počas 1 minúty. Toto je potrebné vykonať hneď po vkvapnutí každej kvapky.

Ak sa používa viac ako jeden topický očný liek, rozdielne lieky sa majú aplikovať s časovým odstupom 5 až 15 minút.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Novorodenci a dojčatá (pozri časť 4.8).
- Pacienti liečení inhibítormi monoaminoxidázy a pacienti liečení antidepresívami, ktoré ovplyvňujú noradrenergný prenos (napr. tricyklické antidepresíva a mianserín).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Opatrnosť je potrebná pri liečbe pacientov s vážnym alebo nestabilným a nekontrolovaným srdcovým ochorením.

U niektorých pacientov (12,7 %) sa počas klinických skúšok s brimonidínom 2 mg/ml očné roztokové kvapky objavila očná alergická reakcia (pre viac podrobností pozri časť 4.8). Ak sa objaví alergická reakcia, liečba Brimonidinom Olikla musí byť prerušená.

Oneskorené očné hypersenzitívne reakcie boli hlásené pri očnej roztokovej instalácii brimonidínu 2 mg/ml, a niektoré boli spojené so zvýšeným IOT.

Opatrnosť je tiež potrebná, ak sa Brimonidin Olikla použije u pacientov s depresiou, cerebrálnou alebo koronárnou insuficienciou, Raynaudovým syndrómom, ortostatickou hypotenziou alebo *trombangitis obliterans*.

Brimonidín 2 mg/ml, očná roztoková instalácia, nebol skúšaný u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek, preto je nutná opatrnosť pri liečbe týchto pacientov.

Pediatrická populácia

Deti vo veku 2 rokov a viac, najmä deti vo veku 2 až 7 rokov a/alebo s telesnou hmotnosťou ≤ 20 kg musia byť liečené s veľkou opatrnosťou a starostlivo monitorované z dôvodu častého výskytu a závažnosti somnolencie (pozri časť 4.8).

Pomocné látky

Brimonidin Olikla obsahuje benzalkónium-chlorid, o ktorom bolo hlásené, že spôsobuje podráždenie očí, príznaky suchých očí a môže ovplyvniť slzný film a povrch rohovky. Liek sa musí používať s opatrnosťou u pacientov so suchými očami a u pacientov, ktorí môžu mať poškodenú rohovku. Pacienti majú byť monitorovaní v prípade dlhodobého užívania.

Je známe, že benzalkónium-chlorid odfarbí mäkké kontaktné šošovky. Musí sa zabrániť kontaktu s mäkkými kontaktnými šošovkami. Pacienti musia byť poučení, aby si vybrali kontaktné šošovky pred aplikáciou Brimonidin Olikla a počkali najmenej 15 minút po instalácii dávky pred opätovným vložením.

4.5 Liekové a iné interakcie

Brimonidin Olikla je kontraindikovaný u pacientov užívajúcich inhibítory monoaminoxidázy (MAO) a antidepresíva, ktoré ovplyvňujú noradrenergný prenos (napr. tricyklické antidepresíva a mianserín) (pozri časť 4.3).

Aj keď sa neuskutočnili žiadne interakčné štúdie s brimonidínom 2 mg/ml očnými roztokovými kvapkami, treba zväziť jeho možný aditívny alebo potenciujúci účinok s látkami tlmivo pôsobiacimi na CNS (napr. alkoholom, barbiturátmi, opiátmi, sedatívami alebo anestetikami).

Neexistujú údaje o hladine cirkulujúcich catecholamínov po podaní brimonidínu 2 mg/ml očných roztokových kvapiek. Napriek tomu sa odporúča opatrnosť u pacientov užívajúcich lieky, ktoré môžu ovplyvniť metabolizmus a spätné vychytávanie cirkulujúcich amínov, napr. chlorpromazín, metylfenidát, rezerpín.

Po aplikácii brimonidínu 2 mg/ml očných roztokových kvapiek bolo u niektorých pacientov zaznamenané klinicky nevýznamné zníženie krvného tlaku. Opatrnosť sa odporúča pri súbežnom užívaní Brimonidinu Olikla a liekov ako sú antihypertenzíva a/alebo srdcové glykozidy.

Opatrnosť sa odporúča pri začatí (alebo zmene dávky) súbežnej liečby systémovým liekom (bez ohľadu na liekovú formu), ktorý môže spôsobiť interakciu s α -adrenergnými agonistami alebo ovplyvňovať ich aktivitu, napr. agonisty alebo antagonisty adrenergných receptorov (napr. izoprenalín, prazosín).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť používania počas tehotenstva u ľudí nebola stanovená. Brimonidínium-tartarát v štúdiách na zvieratách nemal žiadne teratogénne účinky. U králikov brimonidínium-tartarát, pri plazmatických hladinách vyšších ako hladiny dosahované u ľudí počas liečby, spôsobil zvýšenie straty oploďneného vajčka pred implantáciou a pôrodné zníženie rastu.

Brimonidin Olikla má byť použitý počas gravidity iba vtedy, ak potenciálny prínos liečby pre matku prevažuje potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa brimonidín vylučuje do materského mlieka. Brimonidín sa vylučuje do mlieka potkanov. Brimonidin Olikla sa preto nemá používať u dojčiacich žien.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Brimonidin Olikla má malý vplyv na schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje (môže spôsobiť únavu a/alebo ospalosť). Brimonidin Olikla však môže mať stredne veľký vplyv na schopnosť viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje, najmä v noci alebo pri zníženej viditeľnosti (môže spôsobovať rozmazané a/alebo abnormálne videnie).

Pacient musí počkať, kým tieto symptómy nevymiznú, a až potom viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky sú pocit sucha v ústach, očná hyperémia a pálenie/ bodanie v očiach, ktoré sa vyskytli u 22 až 25 % pacientov. Sú zvyčajne prechodné a vo všeobecnosti si ich závažnosť nevyžaduje prerušenie liečby.

V klinických skúšaní sa prejavy očných alergických reakcií vyskytli u 12,7 % pozorovaných pacientov (u 11,5 % bolo potrebné vysadenie liečby), u väčšiny pacientov sa objavili po 3 až 9 mesiacoch liečby.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Nasledujúca terminológia bola použitá na klasifikáciu výskytu nežiaducich účinkov: veľmi časté ($\geq 1/10$); Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (nemožno stanoviť z dostupných údajov).

Poruchy imunitného systému

Menej časté: systémové alergické reakcie

Psychické poruchy

Menej časté: depresia

Veľmi zriedkavé: insomnie

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: bolesti hlavy, ospalosť

Časté: závraty, abnormálne chute

Veľmi zriedkavé: synkopa

Poruchy oka

Veľmi časté: podráždenie očí (hyperémia, pocit pálenia a bodania v očiach, svrbenie, pocit cudzieho telieska v oku, folikuly spojovky), rozmazané videnie, alergická blefaritída, alergická blefarokonjunktivitída, alergická konjunktivitída, očná alergická reakcia a folikulárna konjunktivitída
Časté: lokálne podráždenie (hyperémia očných viečok a opuch, blefaritída, opuch spojoviek a výtok zo spojoviek, bolesť očí a slzenie), fotofóbia, erózia rohovky a sfarbenie rohovky, pocit sucha v oku, vyblednutie spojoviek, abnormálne videnie, konjunktivitída
Veľmi zriedkavé: zápal dúhovky, mióza

Poruchy srdca a poruchy srdcovej činnosti

Menej časté: palpitácie/arytmie (vrátane bradykardie a tachykardie)

Poruchy ciev

Veľmi zriedkavé: hypertenzia, hypotenzia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: symptómy na horných dýchacích cestách

Menej časté: suchosť nosnej sliznice

Zriedkavé: dyspnoe

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: suchosť v ústach

Časté: gastrointestinálne symptómy

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: únava

Časté: asténia

Nasledovné nežiaduce reakcie boli hlásené z klinickej praxe po uvedení brimonidínu 2 mg/ml očných roztokových kvapiek na trh. Keďže boli hlásené dobrovoľne z populácie neznámeho rozsahu, ich frekvenciu nemožno odhadnúť:

Neznáme:

Poruchy oka

- iridocyklitída (anteriálna uveitída),
- svrbenie očného viečka

Poruchy kože a podkožného tkaniva

- kožná reakcia vrátane erytému, opuchu tváre, pruritus, vyrážky a vazodilatácie

Príznaky z predávkovania brimonidínu ako sú strata vedomia, letargia, somnolencia, hypotenzia, hypotónia, bradykardia, hypotermia, cyanóza, bledosť, respiračný útlm a apnoe boli hlásené u novorodencov a detí, ktorým bol brimonidín podaný ako súčasť liečby vrodeného glaukómu (pozri časť 4.3).

Pri doplnkovej liečbe s brimonidínom 2 mg/ml očnou roztokovou instaláciou počas 3. fázy klinickej štúdie trvajúcej 3 mesiace bol hlásený vysoký výskyt prejavov somnolencie (55 %) u detí vo veku 2 až 7 rokov s glaukómom, ktorý nebol adekvátne kontrolovaný beta-blokátormi, U 8 % detí boli prejavy závažné a u 13 % viedli k prerušeniu liečby. Výskyt somnolencie sa znižoval so zvyšujúcim sa vekom, najmenej sa vyskytoval v skupine detí vo veku 7 rokov (25 %), ale väčší vplyv mala váha detí. Výskyt bol častejší u detí s váhou do 20 kg (63 %) v porovnaní u detí s váhou nad 20 kg (25 %) (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie po aplikácii do oka (dospelí):

Hlásené prípady sa vo všeobecnosti podobali nežiaducim reakciám.

Systémové predávkovanie následkom náhodného požitia (dospelí):

K dispozícii sú len veľmi obmedzené informácie týkajúce sa náhodného požitia brimonidínu u dospelých. Doposiaľ hláseným nežiaducim účinkom bola len hypotenzia. Hlásilo sa, že hypotenzívna epizóda bola nasledovaná rebound hypertenziou.

Liečba perorálneho predávkovania zahŕňa podpornú a symptomatickú terapiu; potrebné je udržiavať dýchacie cesty pacienta voľné.

Po perorálnom predávkovaní inými alfa-2-agonistami boli zaznamenané symptómy ako je hypotenzia, asténia, vracanie, letargia, sedácia, bradykardia, arytmie, mióza, apnoe, hypotónia, hypotermia, respiračný útlm a kŕče.

Pediatrická populácia

Správy o závažných nežiaducich účinkoch boli publikované alebo hlásené po náhodnom požití brimonidínu 2 mg/ml očnej roztokovej instalácie v pediatrických prípadoch. Vyskytli sa CNS depresie, typicky dočasná kóma alebo zníženie hladiny vedomia, letargia, somnolencia, hypotónia, bradykardia, hypotermia bledosť, respiračný útlm a apnoe, a bolo nutné prijatie na jednotku intenzívnej starostlivosti s intubáciou, ak bola indikovaná. Vo všetkých opísaných prípadoch došlo k úplnému zotaveniu obvykle v priebehu 6 až 24 hodín.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologiká , sympatikomimetiká na liečbu glaukómu, ATC kód: S01EA05.

Mechanizmus účinku

Brimonidín je agonista alfa-2-adrenergických receptorov a je 1 000-krát viac selektívny na alfa -2-adrenoreceptor než na alfa-1-adrenoreceptor.

Fluorofotometrické štúdie na zvieratách a ľuďoch nasvedčujú tomu, že brimonidinium-tartarát má dvojaký mechanizmus účinku. Brimonidín zrejme znižuje IOT znížením tvorby komorového moku a zvýšením uveosklerálneho odtoku.

Farmakodynamické účinky

Selektivita pre alfa-2-adrenergne receptory spôsobuje neprítomnosť mydriázy a vazokonstrikcie v mikrocievach spojených s ľudskými retinálnymi xenograftmi.

Topické podanie brimonidínium-tartarátu u ľudí znižuje intraokulárny tlak (IOT) s minimálnym účinkom na kardiovaskulárne alebo pulmonárne parametre.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

U pacientov s bronchiálnou astmou sú k dispozícii len obmedzené údaje ukazujúce nulový výskyt nežiaducich účinkov.

Brimonidín 2 mg/ml očné roztokové kvapky majú rýchly nástup účinku, maximálny hypotenzívny účinok na oči dosahuje 2 hodiny po podaní. V dvoch 1-ročných štúdiách brimonidín 2 mg/ml očné roztokové kvapky znižovali IOT priemerne asi o 4 až 6 mmHg.

Klinické štúdie ukazujú, že brimonidín 2 mg/ml očné roztokové kvapky sú účinné v kombinácii s topickými beta-blokátormi. Krátkodobé štúdie tiež naznačujú, že brimonidín 2 mg/ml očné roztokové kvapky majú klinicky významný aditívny účinok v kombinácii s travoprostom (6 týždňové štúdie) a latanoprostom (3 mesačné štúdie).

Pediatrická populácia

Nevykonali sa žiadne klinické skúšania u dospievajúcich (12 až 17 rokov).

Brimonidín sa neodporúča používať u detí mladších ako 12 rokov a je kontraindikovaný u novorodencov a dojčiat (mladších ako 2 roky) (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.9). Je známe, že u novorodencov sa môžu objaviť vážne nežiaduce účinky. Bezpečnosť a účinnosť brimonidínu nebola u detí stanovená.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po očnom podávaní roztoku 2 mg/ml dvakrát denne po dobu 10 dní boli koncentrácie v plazme nízke (priemerná C_{max} bola 0,06 ng/ml).

Plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie v čase bola po 12 hodinách v rovnovážnom stave (AUC_{0-12h}) 0,31 ng.h/ml, v porovnaní s 0,23 ng.h/ml po prvej dávke.

Po perorálnom podaní u ľudí je brimonidín dobre absorbovaný a rýchlo eliminovaný.

Distribúcia

Po viacnásobnom podaní (dvakrát denne po dobu 10 dní) do oka došlo k miernej akumulácii v krvi.

Po topickom podaní u ľudí je väzba brimonidínu na plazmatické bielkoviny približne 29 %.

Brimonidín sa *in vitro* a *in vivo* reverzibilne viaže na melanín v očných tkanivách. Po dvoch týždňoch aplikácie do oka bola koncentrácia brimonidínu v dúhovke, vráskovci a cievočke sietnice 3- až 17-krát vyššia ako po jednorazovej dávke. Akumulácia sa nevyskytuje pri absencii melanínu.

Význam väzby na melanín u ľudí je nejasný. Avšak pri biomikroskopickom vyšetrení očí u pacientov liečených brimonidínom 2 mg/ml očnými roztokovými kvapkami po dobu až jeden rok, nebola zistená žiadna významná očná nežiaduca reakcia. Taktiež nebola zistená významná očná toxicita počas jednoročnej štúdie na bezpečnosť očného podávania u opíc, ktoré dostávali približne 4-násobné dávky ako je odporúčaná dávka brimonidínu.

Biotransformácia

Po perorálnom podaní bola podstatná časť dávky (okolo 75 % dávky) vylúčená močom vo forme metabolitov do 5 dní, nezmenené liečivo nebolo v moči detegované. *In vitro* štúdie používajúce živočíšnu a ľudskú pečeň ukazujú, že metabolizmus je sprostredkovaný prevažne aldehydoxidázou a cytochrómom P450.

Eliminácia

Po topickom podaní u ľudí bol priemerný biologický polčas v systémovom obehú približne 3 hodiny. Zdá sa, že systémová eliminácia prebieha primárne hepatálnym metabolizmom.

Linearita/nelinearita

Po podaní jednorazovej topickej dávky 0,08 %, 0,2 % a 0,5 % nebola pozorovaná žiadna veľká odchýlka v dávkovej úmernosti pre plazmatické C_{max} a AUC.

Starší pacienti

C_{max} , AUC a polčas brimonidínu sú podobné u starších pacientov (65-ročných alebo starších) po podaní jednorazovej dávky v porovnaní s mladými dospelými, čo naznačuje, že systémová absorpcia a eliminácia nie sú závislé od veku.

Na základe získaných údajov z 3-mesačnej klinickej štúdie, ktorá zahrňovala starších pacientov, bola systémová expozícia brimonidínu veľmi nízka.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

- benzalkónium-chlorid
- polyvinylalkohol
- citrónan sodný
- monohydrát kyseliny citrónovej
- chlorid sodný
- čistená voda
- kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
- hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Po prvom otvorení: použite do 28 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Plastová (LDPE) biela fľaštička s LDPE kvapkadlom a HDPE skrutkovacím uzáverom zaručujúcim neporušenosť obalu.

Každá fľaštička obsahuje 5 ml očných roztokových kvapiek.

Balenie: 1 × 5 ml

3 × 5 ml

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. č.: 64/0297/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. júla 2016

Dátum predĺženia registrácie: 27. septembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2023