

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Glabrin
2 mg/ml očné roztokové kvapky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml očných roztokových kvapiek obsahuje: 2,0 mg brimonidínium-tartarátu, ekvivalentné 1,3 mg brimonidínu.

1 kvapka lieku obsahuje približne 0,07 mg brimonidínium-tartrátu.

Pomocná látka so známym účinkom: benzalkónium-chlorid 0,05 mg/ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očné roztokové kvapky
Číry, mierne svetložltý roztok.

pH: 6,3 – 6,5

Osmolalita: 260 – 310 mOsm/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zníženie zvýšeného vnútroočného tlaku (intraocular pressure , IOP) 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 IOP nie je možné dosiahnuť jedným liekom (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka u dospelých (vrátane starších pacientov)

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

Tak ako pri akýchkoľvek očných kvapkách sa na zníženie nožnej systémovej absorpcie odporúča zatlačiť na slzný vačok 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.

Použitie pri poruche funkcie obličiek a pečene

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

Pediatrická populácia

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

Glabrin 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 reakcie.

Bezpečnosť a účinnosť u detí nebola stanovená.

Spôsob podávania

Podanie do oka.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Novorodenci a dojčatá (mladších ako 2 roky) (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

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 opatnosťou a starostlivo monitorované z dôvodu častého výskytu a závažnosti somnolencie (pozri časť 4.8).

Opatnosť je potrebná pri liečbe pacientov s vážnym alebo nestabilným a nekontrolovaným ochorením srdca.

U niektorých pacientov (12,7 %) sa počas klinických skúšaní objavila očná alergická reakcia (pre viac podrobností pozri časť 4.8). Ak sa objaví alergická reakcia, liečba Glabrinom musí byť prerušená.

Oneskorené očné hypersenzitívne reakcie boli hlásené pri očnej roztokovej instalácii brimonidinium-tartarátu, a niektoré boli spojené so zvýšeným IOP.

Opatnosť je tiež potrebná, ak sa Glabrin použije u pacientov s depresiou, cerebrálnou alebo koronárnou insuficienciou, Raynaudovým syndrómom, ortostatickou hypotenziou alebo *thromboangiitis obliterans*.

Glabrin nebol skúšaný u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek, preto je nutná opatnosť pri liečbe týchto pacientov.

Glabrin obsahuje konzervačnú látku benzalkónium-chlorid, ktorý môže spôsobiť podráždenie očí. Pacienti musia zabrániť kontaktu s mäkkými kontaktnými šošovkami. Pacienti musia byť poučení, aby si pred aplikáciou Glabrinu vybrali kontaktné šošovky a počkali najmenej 15 minút pred ich opätovným vložením. Je známe, že benzalkónium-chlorid spôsobuje zmenu zafarbenia mäkkých kontaktných šošoviek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Glabrin 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 Glabrinom, treba zvážiť jeho možný aditívny alebo potenciujúci účinok s látkami tlmivo pôsobiacimi na CNS (napr. alkoholom, barbiturátmi, opiátmi, sedatívami alebo anestetikami).

Neexistujú údaje o hladine cirkulujúcich katecholamínov po podaní Glabrinu. Napriek tomu sa odporúča opatnosť u pacientov užívajúcich lieky, ktoré môžu ovplyvniť metabolizmus a spätné vychytávanie cirkulujúcich amínov, napr. chlorpromazín, metylfenidát, rezepín.

Po aplikácii očných kvapiek obsahujúcich brimonidínium-tartarát bolo u niektorých pacientov zaznamenané klinicky nevýznamné zníženie krvného tlaku. Opatnosť sa odporúča pri súbežnom užívaní Glabrinu a liekov ako sú antihypertenzíva a/alebo srdcové glykozidy.

Opatnosť 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. Pri plazmatických hladinách vyšších ako hladiny dosahované u ľudí spôsobil brimonidínium-tartarát u králikov počas liečby zvýšenie straty oplodneného vajíčka pred implantáciou a popôrodné zníženie rastu. Glabrin sa má použiť 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. Zlúčenina sa vylučuje do mlieka laktujúcich potkanov. Glabrin sa preto nemá používať u dojčiacich žien.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tento liek môže spôsobiť únavu a/alebo ospalosť, čo môže narušiť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, Tento liek môže spôsobiť rozmazané a/alebo abnormálne videnie, schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, najmä v noci alebo pri zníženom osvetlení. Pacient musí počkať, kým tieto symptómy nevymiznú, a až potom viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú pocit sucha v ústach, očná hyperémia a pálenie/pichanie 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 % pacientov (u 11,5 % bolo potrebné ukončenie liečby), u väčšiny pacientov sa objavili po 3 až 9 mesiacoch liečby.

Zoznam nežiaducich reakcií usporiadaný v tabuľke

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Na klasifikáciu výskytu nežiaducich účinkov bola použitá nasledujúca terminológia:

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	(Frekvenciu nemožno stanoviť z dostupných údajov)

Trieda orgánového systému	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy imunitného systému	Menej časté	systémové alergické reakcie
Psychické poruchy	Menej časté	depresia
	Veľmi zriedkavé	insomnia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	bolesť hlavy, ospalosť
	Časté	závrat, abnormálna chuť
	Veľmi zriedkavé	synkopa
Poruchy oka	Veľmi časté	podráždenie očí (hyperémia, pocit pálenia a pichania v očiach, svrbenie, pocit cudzieho telesa v oku, konjunktiválne folikuly), 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 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	Sucho v nosovej sliznici
	Zriedkavé	dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	sucho 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 očných kvapiek s obsahom brimonidínium- tartarátu na trh. Keďže boli hlásené dobrovoľne z populácie neznámeho rozsahu, ich frekvenciu nemožno odhadnúť:

Trieda orgánového systému	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy oka	Neznáme	iridocyklitídy (anteriórna uveitída), pruritus očného viečka.
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Neznáme	kožná reakcia vrátane erytému, opuch tváre, pruritus, vyrážka a vazodilatácia.

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 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 ukončeniu liečby. Výskyt somnolencie sa znižoval so zvyšujúcim sa vekom, najmenej sa vyskytoval v skupine detí vo veku 7 rokov (25 %), ale väčší vplyv mala hmotnosť detí. Výskyt bol častejší u detí s hmotnosťou do 20 kg (63 %) v porovnaní s deťmi s hmotnosťou 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)

V nahlásených prípadoch išlo vo všeobecnosti o udalosti uvedené medzi nežiaducimi reakciami.

Systémové predávkovanie následkom náhodného požitia (dospelí)

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

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

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 záchvat.

Pediatrická populácia

Správy o závažných nežiaducich účinkoch boli publikované alebo hlásené po náhodnom požití brimonidínu očných roztokových kvapiek v pediatrickej populácii. Vyskytli sa príznaky útlmu CNS, 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 zvyčajne v priebehu 6 až 24 hodín.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Brimonidín je agonista alfa-2-adrenergných receptorov, ktorý je 1000-krát viac selektívny na alfa-2-adrenoreceptor než na alfa-1-adrenoreceptor.

V dôsledku tejto selektivity nedochádza k mydriáze ani vazokonstrikcii v mikrocievach pri xerotransplantácii rohovky u ľudí.

Topické podanie brimonidínium-tartarátu u človeka znižuje vnútroočný tlak (IOP) pri minimálnom účinku na kardiovaskulárne a pulmonálne parametre.

Obmedzené dáta pacientov s bronchiálnou astmou neukázali žiadne nežiaduce účinky.

Topicky aplikovaný brimonidín má rýchly nástup účinku, maximálny hypotenzívny účinok v očiach dosahuje 2 hodiny po podaní. V dvoch 1-ročných štúdiách brimonidínium-tartarát znižoval IOP priemerne asi o 4 až 6 mmHg.

Fluorofotometrické štúdie na zvieratách a ľuďoch nasvedčujú tomu, že brimonidínium-tartarát má dvojaký mechanizmus účinku. Predpokladá sa, že Glabrin znižuje IOP znížením tvorby komorového moku a zvýšením uveosklerálneho odtoku.

Klinické skúšania ukazujú, že očné roztokové kvapky obsahujúce brimonidínium-tartarát sú účinné v kombinácii s topickými beta-blokátormi. Krátkodobé štúdie tiež naznačujú, že očné roztokové kvapky obsahujúce brimonidínium-tartarát majú klinicky významný aditívny účinok v kombinácii s travoprostom (6 týždňov) a latanoprostom (3 mesiace).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

a) Všeobecná charakteristika

Po očnom podaní roztoku 0,2 % dvakrát denne po dobu 10 dní boli koncentrácie v plazme nízke (priemerná C_{max} bola 0,06 ng/ml). Po viacnásobnom podaní (2x denne po dobu 10 dní) očných kvapiek dochádzalo k miernej akumulácii v krvi. 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. Priemerný zdanlivý biologický polčas v systémovej cirkulácii po topickom podaní u človeka bol približne 3 hodiny.

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, vráskovcovom teliesku a cievkovke sietnice 3- až 17-krát vyššia ako po jednorazovej dávke. Akumulácia sa nevyskytuje pri absencii melanínu.

Význam väzby na melanín u ľudí je nejasný. Žiadna významná očná nežiaduca reakcia však nebola zistená pri biomikroskopickom vyšetrení očí u pacientov liečených očnými roztokovými kvapkami s obsahom brimonidínium-tartarátu po dobu až jeden rok. Taktiež nebola zistená významná očná toxicita počas jednorozovej štúdie bezpečnosti očného podávania u opíc, ktoré dostávali približne 4-násobné dávky, ako je odporúčaná dávka brimonidínium-tartarátu.

Po perorálnom podaní sa brimonidín dobre vstrebáva a rýchlo vylučuje. Väčšina dávky (okolo 75 % dávky) bola 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. Zdá sa, že systémová eliminácia prebieha primárne hepatálnym metabolizmom.

Kinetický profil:

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

b) Charakteristika podľa pacientov

Charakteristika u starších pacientov

C_{max} , AUC a zdanlivý biologický polčas brimonidínu sú po podaní jednorazovej dávky podobné u starších pacientov (65-ročných alebo starších) ako u mladých dospelých, čo naznačuje, že systémová absorpcia a eliminácia nie sú závislé od veku.

Na základe získaných údajov z 3-mesačnej klinickej štúdie, ktorá zahŕňala 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 neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

benzalkónium-chlorid
polyvinylalkohol
chlorid sodný
citrónan sodný
monohdrát kyseliny citrónovej
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) alebo
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené: 2 roky

Po prvom otvorení: 28 dní

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biela LDPE (polyetylén nízkej hustoty) kvapkacia fľaška s LDPE kvapkadlom a bielym skrutkovacím uzáverom z HDPE (polyetylén vysokej hustoty).

Jedna fľaška obsahuje 5 ml očných roztokových kvapiek.

Veľkosti balenia: 1 × 5 ml, 3 × 5 ml, 6 × 5 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH
Ernst-Melchior-Gasse 20
A-1020 Viedeň
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg.č.: 64/0282/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. decembra 2020
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2022