

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. Název přípravku

Alphagan

Oční kapky, roztok

2. Kvalitativní a kvantitativní složení

Brimonidini tartras 2,0 mg/ml (0,2 %), odpovídá brimonidinum 1,3 mg

1 kapka Alphaganu = přibližně 35 µl = 70 µg brimonidini tartras, 1 ml obsahuje 29 kapek

Pomocné látky: obsahuje benzalkonium-chlorid 0,05 mg/ml.

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

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.

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 by mělo být provedeno okamžitě po vkápnutí každé kapky.

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

Použití u renální a hepatální insuficience

Alphagan nebyl zkoušen u pacientů s jaterním nebo ledvinovým poškozením.

Použití u dětí

U adolescentů (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 nebyla stanovena.

4.3 Kontraindikace

Alphagan je kontraindikován:

- u pacientů s přecitlivělostí na léčivou látku nebo na jakoukoli další složku přípravku,
- u novorozenců a dětí do 2 let (viz bod 4.8.)

- u pacientů léčených inhibitory monoaminooxidázy a antidepresivy, které ovlivňují noradrenergní přenos (např. tricyklická antidepresiva a mianserin).

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

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

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

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

Alphagan by měl být s opatrností používán u pacientů s depresí, cerebrální či koronární insuficiencí, Raynaudovým syndromem, ortostatickou hypotenzí či thrombangiitis obliterans. Alphagan nebyl zkoušen u pacientů s jaterním či ledvinovým poškozením, proto je při léčbě takových pacientů nutná zvýšená opatrnost.

Konzervační přípravek obsažený v Alphaganu, benzalkonium-chlorid, může být absorbován měkkými kontaktními čočkami. Pacienti nosící měkké (hydrofilní) kontaktní čočky by měli být poučeni, aby před nasazením kontaktních čoček po vkápnutí Alphaganu vyčkali alespoň 15 minut. může dojít k zabarvení měkkých kontaktních čoček.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přestože nebyly provedeny žádné studie interakcí, měla by 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, metylfenidát, 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 Těhotenství a kojení

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

Ve studiích na zvířatech neměl brimonidin-tartarát žádné teratogenní účinky. U králíků brimonidin-tartarát 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 by měl být v těhotenství užíván pouze tehdy, pokud potenciální přínos léčby pro matku převažuje potenciální riziko pro plod.

Použití v době kojení

Není známo, zda se brimonidin-tartarát vylučuje do lidského mateřského mléka. Vylučuje se však do mléka potkanů. Alphagan by proto neměl 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 by měl vyčkat před řízením nebo obsluhou strojů, dokud tyto symptomy neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Velmi časté hlášené nežádoucí účinky jsou suchost očí, oční hyperémie 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 - 9 měsícem léčby.

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Následující terminologie byla užitá 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 $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Srdeční poruchy

Méně časté: Palpitace/arytmie (zahrnující bradykardii a tachykardii),

Poruchy nervového systému

Velmi časté: bolest hlavy, ospalost

Časté: závratě, poruchy chuti

Velmi vzácné: synkopa

Poruchy oka

Velmi časté: _____

Iritace očí zahrnující alergické reakce (hyperémie, pálení/bodání v očích, pocit cizího tělesa v oku, konjunktivální folikuly, svědění očí)

Rozmazané vidění.

Časté:

Lokální iritace (hyperémie očních víček, otok očních víček, blefaritida, bolest očí, slzení, výtok ze spojivek, edém spojivek), fotofobie, eroze/ skvrnatění rohovky, suchost očí, zbledání spojivek, abnormální vidění, konjunktivitida

Velmi vzácné:

iritida (anteriorní uveitida), mióza

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: symptomy na horních dýchacích cestách

Méně časté: suchost nosní sliznice

Vzácné: dyspnoe

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: sucho v ústech

Časté: gastrointestinální symptomy

Cévní poruchy

Velmi vzácné: hypertenze, hypotenze

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: únava

Časté: astenie

Poruchy imunitního systému

Méně časté: systémové alergické reakce

Psychiatrické poruchy

Méně časté: deprese

Velmi vzácné: insomnie

Příznaky předávkování brimonidinem, jako je ztráta vědomí, hypotenze, hypotonie, bradykardie, hypotermie, cyanóza a apnoe, byly hlášeny u novorozenců a malých dětí léčených brimonidinem. (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 hmotností. Výskyt u dětí s hmotností ≤ 20 kg byl 63% ve srovnání se skupinou s hmotností větší než 20 kg (viz bod 4.4.).

4.9 Předávkování

Předávkování při očním podání:

Nejsou žádné zkušenosti s náhodným případem předávkováním při podání přípravku do oka. Nicméně se u novorozenců a malých dětí, kteří dostávali Alphagan jako součást léčby vrozeného glaukomu, vyskytly příznaky předávkování jako ztráta vědomí, hypotenze, hypotonie, bradykardie, hypotermie, cyanóza a apnoe

Systémové předávkování následkem náhodného požití:

Byly hlášeny 2 případy výskytu nežádoucích účinků po neúmyslném požití 9-10 kapek Alphaganu dospělými člověkem. Několik hodin po požití došlo k epizodě hypotenze a potom přibližně 8 hodin po požití k nástupu hypertenze. K úplnému zotavení došlo u obou subjektů během 24 hodin. Třetí subjekt, který také požil neznámé množství Alphaganu, nepozoroval žádný nežádoucí účinek.

U Allerganu byly také hlášené případy vážných nežádoucích účinků po náhodném požití Alphaganu dětmi. Jednalo se o symptomy deprese CNS, krátkodobé koma nebo porucha vědomí, hypotonie, bradykardie, hypotermie a apnoe a vyžadovaly intenzivní péči s inkubací. U všech subjektů bylo hlášeno úplné odeznění příznaků do 6-24 hodin.

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.

5. Farmakologické vlastnosti

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologikum, sympatomimetikum pro terapii 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-tartrátu 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 hypotenzivním 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 výtoku.

Klinické studie prokázaly, že Alphagan je účinný v kombinaci s topickými beta-blokátory. Krátkodobé studie také potvrdily, že Alphagan má klinicky relevantní přídavný 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 zprostředkovaná 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 Předklinická data vztahující se k bezpečnosti

Dostupné údaje o mutagenitě a karcinogenitě ukazují, že Alphagan nebude mít mutagenní ani karcinogenní účinky v podmínkách klinického užívání.

6. Farmaceutické údaje

6.1 Seznam pomocných látek

Benzalkonium-chlorid, polyvinylalkohol, chlorid sodný, dihydrát citronanu sodného, 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.

6.5 Druh obalu a velikost 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

Allergan Pharmaceuticals Ireland, Westport, Irsko

8. Registrační číslo

64/327/00-C

9. Datum první registrace/ prodloužení registrace

7.6.2000/30.8.2006

10. Datum revize textu

10.12.2008