

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LUXFEN 2 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje brimonidini tartras 2 mg, což odpovídá brimonidinum 1,3 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: benzalkonium-chlorid 0,05 mg/ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok

Čirý světle zelenožlutý roztok

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, kde je léčba topickými betablokátory kontraindikována;
- Jako přídatná léčba doplňující jiné léčivé přípravky na snižování nitroočního tlaku, jestliže není požadovaného nitroočního tlaku dosaženo podáním léčiva v rámci monoterapie (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí pacienti (včetně starších osob)

Doporučená dávka je jedna kapka přípravku Luxfen do postiženého oka či očí dvakrát denně, a to přibližně v 12hodinovém odstupu. U starších pacientů se nevyžaduje žádná úprava dávkování.

Pacienti s poruchou funkce ledvin či jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin či jater nebylo použítí brimonidinu 2 mg/ml očních kapek, roztoku studováno (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

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

Přípravek Luxfen se nedoporučuje používat u dětí ve věku do 12 let a je kontraindikován u novorozenců, kojenců a dětí do 2 let věku (viz body 4.3, 4.4 a 4.9). Je známo, že u novorozenců se mohou vyskytnout závažné nežádoucí účinky. Bezpečnost ani účinnost brimonidinu 2 mg/ml očních kapek, roztoku nebyla u dětí stanovena.

Způsob podání

Oční podání.

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

Používá-li se více topických oftalmologických přípravků, provede se jejich vkápnutí v odstupu 5 - 15 minut.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- Novorozenci, kojenci a děti do 2 let (viz bod 4.8);
- Pacienti léčení inhibitory monoaminooxidázy (MAO) a pacienti užívající antidepresiva ovlivňující noradrenergní přenos (např. tricyklická antidepresiva a mianserin).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Opatrnost je nutná při léčbě pacientů se závažným nebo nestabilizovaným a nekontrolovaným kardiovaskulárním onemocněním.

Přibližně 12,7 % pacientů v klinických studiích vykazovalo při použití brimonidinu 2 mg/ml očních kapek, roztoku oční reakce alergického charakteru (viz bod 4.8 *Nežádoucí účinky*). Při vzniku alergických reakcí je nutné léčbu přípravkem Luxfen ukončit.

Po užívání brimonidinu 2 mg/ml očních kapek, roztoku byly hlášeny opožděné oční hypersenzitivní reakce, z nichž některé byly spojeny se zvýšením IOP.

S opatrností se musí přípravek Luxfen používat u pacientů s depresí, cerebrální či koronární insuficiencí, Raynaudovým syndromem, ortostatickou hypotenzí nebo thromboangiitis obliterans.

Brimonidin 2 mg/ml oční kapky, roztok nebyl zkoušen u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin; při léčbě těchto pacientů je tedy také nutná opatrnost.

Přípravek Luxfen obsahuje konzervační látku benzalkonium-chlorid

Bylo hlášeno, že benzalkonium-chlorid může způsobit podráždění očí, příznaky suchého oka a může mít vliv na slzný film a povrch rohovky. Má být používán s opatrností u pacientů se syndromem suchého oka a u pacientů s možným poškozením rohovky. Pacienti mají být sledováni v případě dlouhodobé léčby.

Informace pro nositele kontaktních čoček

Konzervační látka, benzalkonium-chlorid, může být vstřebána měkkými očními čočkami a může měnit jejich barvu.

Před podáním tohoto léčivého přípravku mají být kontaktní čočky vyjmuty a nasazeny zpět až po 15 minutách.

Pediatrická populace

U dětí ve věku 2 let a starších, zvláště pak u dětí ve věkovém rozmezí od 2 do 7 let, popřípadě u dětí vážících ≤ 20 kg, je při léčbě nutná opatrnost a pečlivé sledování vzhledem k vysokému výskytu a závažnosti somnolence (viz bod 4.8 *Nežádoucí účinky*).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Luxfen je kontraindikován u pacientů užívajících inhibitory monoaminoxidázy (MAO) a u pacientů užívajících antidepresiva ovlivňující noradrenergí přenos (např. tricyklická antidepresiva a mianserin), (viz bod 4.3 Kontraindikace).

Specifická sledování lékových interakcí s brimonidinem 2 mg/ml očními kapkami, roztokem nebyla prováděna, avšak lze předpokládat možnost aditivního vlivu či umocnění účinku v případě látek tlumících CNS (alkohol, barbituráty, opiáty, sedativa nebo anestetika).

Neexistují žádné údaje o hladině cirkulujících katecholaminů po podání brimonidinu 2 mg/ml očních kapek, roztoku. Nicméně se doporučuje opatrnost u pacientů užívajících léčivé přípravky, které mohou ovlivnit metabolismus a vychytávání cirkulujících aminů, jako např. chlorpromazin, metylfenidát, reserpin.

U některých pacientů se po podání brimonidinu 2 mg/ml očních kapek, roztoku objevil klinicky nevýznamný pokles krevního tlaku. Opatrnost se doporučuje při souběžném podávání Luxfenu a takových léků, jako jsou antihypertenziva, popřípadě srdeční glykosidy.

Opatrnost se doporučuje i při zahájení (či změně dávkování) souběžné léčby systémovým přípravkem (a to bez ohledu na lékovou formu), který může způsobit interakce s α -adrenergními agonisty nebo ovlivňovat jejich aktivitu, tzn. agonisté či antagonisté adrenergických receptorů (např. isoprenalin, prazosin).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost užívání tohoto přípravku během těhotenství nebyla dosud stanovena. Ve studiích na zvířatech nevyvolával brimonidin tartrát žádné teratogenní účinky. U králíků brimonidin tartrát při plazmatických hladinách vyšších, než kterých se dosahuje při léčbě u člověka, vyvolával zvýšený počet preimplantačních ztrát a snížení poporodního růstu. Přípravek Luxfen se může během těhotenství používat pouze tehdy, pokud potenciální přínos pro matku převáží nad potenciálním rizikem pro plod.

Kojení

Není známo, zda brimonidin tartrát přechází do mateřského mléka. Vylučuje se však do mateřského mléka potkanů. U kojících matek se proto nemá přípravek Luxfen používat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Luxfen může vyvolávat únavu a/nebo ospalost, což může zhoršovat schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje. Brimonidin může vyvolávat i rozmazané a/nebo změněné vidění, což může také schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje zhoršovat, a to zvláště v noci nebo při nedostatečném osvětlení. Pacient má s řízením a obsluhou strojů počkat do doby, dokud tyto příznaky nevymizí.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky přípravku zahrnují sucho v ústech, oční hyperémii a pálení/píchání v očích, které se vyskytují u 22 až 25 % pacientů. Obvykle jsou přechodné a většinou nejsou tak závažné, aby muselo dojít k přerušování léčby.

V klinických studiích se symptomy očních alergických reakcí vyskytovaly u 12,7 % subjektů (a vyvolaly nutnost vysazení léčby u 11,5 % subjektů), u většiny pacientů se objevily mezi 3. a 9. měsícem léčby.

Poruchy kůže a podkožní tkáň	Erytém Pruritus Vyrážka Kožní reakce	Není známo Není známo Není známo Není známo
Gastrointestinální poruchy	Sucho v ústech Gastrointestinální porucha	Velmi časté Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava Astenie Edém obličeje	Velmi časté Časté Není známo
Vyšetření	Vitální barvení rohovky přítomné	Časté

Při použití brimonidinu jako součásti medikamentózní léčby vrozeného glaukomu se u novorozenců a malých dětí léčených brimonidinem vyskytovaly symptomy jeho předávkování, jako je ztráta vědomí, letargie, somnolence, hypotenze, hypotonie, bradykardie, hypotermie, cyanóza, bledost, útlum dýchání a apnoe (*viz bod 4.3 Kontraindikace*).

Ve tříměsíčním sledování v rámci fáze 3 u dětí ve věku 2 - 7 let trpících glaukomem, který se nedařilo odpovídajícím způsobem zvládnout betablokátory, se při přídatné léčbě brimonidinem vyskytovala vysoká prevalence somnolence (55 %). U 8 % dětí šlo o závažný stav vedoucí u 13 % z nich k vysazení léčby. Výskyt somnolence se snižoval se zvyšujícím se věkem s tím, že ve skupině 7letých byl nejnižší (25 %), ale byl ovlivňován více hmotností a vyskytoval se častěji u dětí vážících ≤ 20 kg (63 %) ve srovnání s dětmi, jejichž hmotnost byla > 20 kg (25 %), (*viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití*).

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 předávkování byly obecně hlášeny reakce stejné, jako jsou uvedeny výše v seznamu nežádoucích účinků.

Systemové předávkování v důsledku náhodného požití (dospělí):

Existují pouze velmi omezené údaje o náhodném požití brimonidinu u dospělých. Jediným hlášeným nežádoucím účinkem byla hypotenze. Po poklesu tlaku následovala hypertenze jako symptom po náhlém přerušení léčby.

U perorálního předávkování jinými alfa-2 agonisty docházelo dle hlášení k projevům, jako jsou hypotenze, astenie, zvracení, letargie, sedace, bradykardie, arytmie, mióza, apnoe, hypotonie, hypotermie, respirační deprese a křeče.

Léčba předávkování po perorálním podání zahrnuje podpurnou a symptomatickou léčbu, musí být zajištěna podpora dýchání.

Pediatrická populace:

Zveřejněn nebo hlášen byl též výskyt závažných nežádoucích účinků po neúmyslném požití brimonidinu 2 mg/ml očních kapek, roztoku pediatrickými subjekty. Vyskytovaly se u nich symptomy útlumu CNS, typicky s dočasným kómatem nebo sníženou hladinou vědomí, letargie, somnolence, hypotonie, bradykardie, hypotermie, bledost, útlum dýchání a apnoe, což si vyžádalo převoz na jednotku intenzivní péče – v případě potřeby i s intubací. U všech subjektů došlo dle hlášení k naprostému návratu k normálnímu stavu, a to obvykle do 6 - 24 hodin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: sympatomimetika pro léčbu glaukomu
ATC kód: S01EA05

Mechanismus účinku

Brimonidin je agonista alfa-2 adrenergního receptoru, který je 1000násobně selektivnějším pro alfa-2 adrenoceptor než pro alfa-1 adrenoceptor.

Tato selektivita vede k absenci mydriázy a absenci vazokonstrikce v mikroskopických cévách související s retinálními xenografty u člověka.

Farmakodynamické účinky

Topické podání brimonidinu tartrátu u lidí snižuje nitrooční tlak (IOP) s minimálními účinky na kardiovaskulární nebo pulmonární parametry.

U pacientů trpících bronchiálním astmatem jsou k dispozici jen omezené informace svědčící o absenci nežádoucích účinků.

Brimonidin vykazuje rychlý nástup účinku, přičemž maximální účinek na snížení očního tlaku se dostavuje do dvou hodin po aplikaci dávky. Ve dvou jednoletých studiích snižoval brimonidin hodnoty IOP průměrně asi o 4-6 mm Hg.

Fluorofotometrická studie u zvířat a člověka svědčí o tom, že brimonidin tartrát vykazuje dvojitý mechanismus účinku. Předpokládá se, že brimonidin může snižovat IOP snížením tvorby komorové tekutiny a zvýšením uveosklerálního odtoku.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické studie prokazují, že je brimonidin účinný v kombinaci s topickými betablokátory. Krátkodobější studie také naznačují, že brimonidin vykazuje klinicky relevantní aditivní účinek v kombinaci s travoprostem (6 týdnů) a latanoprostem (3 měsíce).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

a) Obecné vlastnosti

Absorpce

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 podání (2x denně po dobu 10 dní) docházelo k mírnému nahromadění v krvi. Plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v čase byla po 12 hodinách v ustáleném stavu (AUC_{0-12 h}) 0,31 ng·h/ml ve srovnání s hodnotou 0,23 ng·h/ml po podání první dávky.

Distribuce

Vazba brimonidinu na plazmatické proteiny je po topickém podání u člověka přibližně 29 %. Brimonidin se *in vitro* i *in vivo* reverzibilně váže na melanin očních tkání. Po 2 týdnech oční aplikace byly jeho koncentrace v duhovce, řasnatém tělísku a cévnatce 3x až 17x vyšší než po podání jednorázové dávky. Při absenci melaninu k akumulaci nedochází.

Význam vazby na melanin u člověka není znám. Při biomikroskopickém vyšetření očí u pacientů léčených brimonidinem po dobu až jednoho roku však nebyly zjištěny žádné významné nežádoucí účinky na oči a ani během jednoleté studie bezpečnosti očního podání u opic, které dostávaly přibližně čtyřnásobek doporučené dávky brimonidin tartrátu, nebyla zjištěna žádná významná oční toxicita.

Biotransformace

Po perorálním podání u lidí je brimonidin dobře absorbován a rychle eliminován. Větší část dávky (asi 75 % dávky) se vyloučila ve formě metabolitů močí, a to do pěti dní; v moči nebylo zjištěno žádné nezměněné léčivo. *In vitro* studie používající zvířecí a lidská játra svědčí o tom, že metabolismus je zprostředkován hlavně aldehydoxidázou a cytochromem P450. Zdá se tedy, že hlavní cestou systémové eliminace je jaterní metabolismus.

Eliminace

Průměrný zjevný poločas v systémovém oběhu byl po očním podání u lidí přibližně 3 hodiny.

Kinetický profil:

Po jednorázové topické dávce 0,08 %, 0,2 % a 0,5 % nebyla u plazmatických hodnot C_{max} a AUC zjištěna žádná velká odchylka úměrná dávčím.

b) Vlastnosti u pacientů

Vlastnosti u starších pacientů:

Hodnoty C_{max} , AUC, a zjevného poločasu brimonidinu jsou u starších pacientů (subjekty ve věku 65 let a starší) po aplikaci jednorázové dávky podobné jako u pacientů mladších, což svědčí o skutečnosti, že systémové vstřebávání a vylučování této látky není ovlivněno věkem.

Údaje z tříměsíční klinické studie zahrnující i starší pacienty svědčí o velmi nízké systémové expozici brimonidinu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje vycházející z konvenčních sledování farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném dávkování, genotoxicity, karcinogenity, reprodukční a vývojové toxicity nevykazují žádné zvláštní nebezpečí pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzalkonium-chlorid

Polyvinylalkohol

Chlorid sodný

Dihydrát natrium-citrátu

Monohydrát kyseliny citronové

Voda pro injekci

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Před prvním otevřením: 3 roky

Po prvním otevření spotřebujte do 28 dní.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5 ml nebo 10 ml roztoku v bílé LDPE kapací lahvičce s průhlednou LDPE kapací koncovkou (asi 35 mikrolitrů) a bílým HDPE uzávěrem

Velikost balení: 1 x 5 ml, 3 x 5 ml, 6 x 5 ml,
1 x 10 ml, 3 x 10 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 31.8.2022

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.

Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praha 7

Česká republika

Od 1.9.2022

BAUSCH + LOMB IRELAND LIMITED

3013 Lake Drive

Citywest Business Campus

Dublin 24, D24PPT3, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

64/496/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

27. 8. 2008/15. 5. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 4. 2022

