

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alphagan 0,2 % (2 mg/ml) silmätipat, liuos.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 2,0 mg brimonidiinitartraattia, joka vastaa 1,3 mg brimonidiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Sisältää bentsalkoniumkloridia 0,05 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos.

Kirkas, vihertävän keltainen – vaalean vihertävän keltainen liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Kohonneen silmän sisäisen paineen (IOP) alentaminen avokulmaglaukoomaa tai okulaarista hypertensiota sairastavilla potilailla.

- Monoterapiana potilailla, joilla paikallinen beetasalpaajahoito on vasta-aiheinen.
- Lisähoitona muiden silmän sisäistä painetta alentavien lääkevalmisteiden kanssa, kun toivottua silmänpainetta ei saavuteta yhdellä lääkeaineella (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

*Suosittelava annos aikuisille (myös iäkkäille)*

Suosittelava annos on yksi tippa Alphagania sairaaseen silmään kaksi kertaa päivässä noin 12 tunnin välein. Annostusta ei tarvitse sovittaa iäkkäille potilailla.

*Maksan tai munuaisten vajaatoimintapotilaat*

Alphagania ei ole tutkittu maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

*Pediatriset potilaat*

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty 12–17-vuotiailla nuorilla.

Alphagania ei suositella käytettäväksi alle 12-vuotiaille lapsille ja käyttö on vasta-aiheista vastasyntyneillä ja alle 2-vuotiailla lapsilla (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.9). Vastasyntyneillä tiedetään voivan ilmetä vakavia haittavaikutuksia. Alphaganin turvallisuutta ja tehoa 2–12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

#### Antotapa

Kuten kaikkia silmätipppavalmisteita käytettäessä mahdollisen systeemisen imeytymisen vähentämiseksi suositellaan, että kyynelpussia painetaan minuutin ajan silmän sisänurkkauksesta (punctal occlusion) heti tipan silmään tiputtamisen jälkeen. Tämä voi vähentää systeemisiä haittavaikutuksia ja lisätä paikallista vaikutusta. Silmän ja silmätippojen kontaminaation välttämiseksi tippapullon kärjen ei saa antaa koskettaa mihinkään pintaan.

Käytettäessä useampaa kuin yhtä paikallista silmälääkettä eri lääkkeiden antovälin on oltava 5–15 minuuttia.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vastasyntyneet ja pikkulapset (alle 2-vuotiaat) (ks. kohta 4.8).
- Potilaat, joita hoidetaan monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjällä, ja potilaat, jotka saavat noradrenaliinivälitteiseen hermoimpulssin siirtoon vaikuttavia masennuslääkkeitä (esim. trisyklisiä masennuslääkkeitä ja mianseriinia).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### *Pediatriset potilaat*

Yli 2-vuotiaiden lasten, varsinkin 2-7-vuotiaiden ja/tai  $\leq 20$  kg painavien lasten hoidossa on noudatettava varovaisuutta ja heitä on tarkkailtava huolellisesti usein esiintyneen ja vaikean uneliaisuuden varalta (ks. kohta 4.8).

#### *Sydänsairaudet*

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea tai epästabili hoitamaton sydän- ja verisuonisairaus.

#### *Silmät*

Joillakin (12,7 %) klinisiin tutkimuksiin osallistuneilla potilailla esiintyi allergia-tyyppisiä silmäreaktioita Alphaganin käytön yhteydessä (ks. tarkempia tietoja kohdasta 4.8). Jos allergisia reaktioita havaitaan, Alphaganin käyttö on keskeytettävä.

Viiästyneitä silmän yliherkkyysreaktiota on raportoitu Alphagan 0.2% osalta, ja joihinkin näistä on ilmoitettu liittyvän silmän sisäisen paineen nousua.

#### *Verisuonisto*

Alphagania tulee käyttää varoen potilaille, joilla on masennus, aivoverenkierron tai sepelvaltimoiden vajaatoiminta, Raynaud'n oireyhtymä, ortostaattinen hypotensio tai verisuonten tukkotulehdus.

#### *Maksan ja munuaisten vajaatoiminta*

Alphaganin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta, joten näitä potilaita hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta.

#### *Bentsalkoniumkloridi*

Alphaganin säilytysaine, bentsalkoniumkloridi, voi aiheuttaa silmä-ärsytystä ja kuivasilmäisyyden oireita, ja pitkäaikaisessa käytössä se saattaa vaikuttaa kyynelkalvoon ja sarveiskalvon pintaan. Potilaan pitää poistaa piilolinssit silmistä ennen aineen käyttämistä ja odottaa vähintään 15 minuuttia, ennen kuin laittaa piilolinssit uudelleen silmiin. Bentsalkoniumkloridin tiedetään aiheuttavan pehmeiden piilolinssien värjäytymistä. Potilaiden pitää välttää valmisteiden käyttöä pehmeiden piilolinssien kanssa.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Alphagania kuivasilmäisille potilaille ja potilaille, joilla sarveiskalvo on vaurioitunut.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Alphagan on vasta-aiheinen potilailla, joita hoidetaan monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjällä, ja potilailla, jotka saavat noradrenaliinivälitteiseen hermoimpulssin siirtoon vaikuttavia masennuslääkkeitä (esim. trisyklisiä masennuslääkkeitä ja mianseriiniä), (katso kohta 4.3).

Vaikka Alphaganilla ei ole suoritettu spesifisiä lääkeinteraktiotutkimuksia, vaikutuksen lisääntymisen tai tehostumisen mahdollisuus on otettava huomioon käytettäessä samanaikaisesti keskushermoston toimintaa lamaavia aineita (alkoholi, barbituraatit, opiaatit, sedatiivit ja anesteetit).

Verenkierrossa ilmenevien katekoliamiinien taso Alphaganin käyttämisen jälkeen ei ole tiedossa. Varovaisuutta tulisi kuitenkin noudattaa hoidettaessa potilaita, jotka saavat verenkierrossa olevien amiinien metaboliaan ja solunottoon vaikuttavia lääkkeitä, esim. klooripromatsiinia, metyyylifenidaattia, reserpiiniä.

Joillakin potilailla havaittiin Alphaganin käyttämisen jälkeen kliinisesti merkityksetöntä verenpaineen alenemista. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Alphaganin kanssa samanaikaisesti verenpainelääkkeiden ja sydänglykosidien kaltaisia lääkkeitä.

Varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa sellaisen systeemisen aineen (lääkemuotoon katsomatta) samanaikainen käyttö (tai sen annosta muutettaessa), jolla voi olla yhteisvaikutuksia alfa-adrenergisten agonistien kanssa tai joka voi häiritä niiden aktiivisuutta ts. adrenergisten reseptorien agonistit tai antagonistit (esim. isoprenaliini, pratsosiini).

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Valmisteen käytön turvallisuutta ihmisen raskauden aikana ei ole osoitettu. Koe-eläimillä suoritetuissa tutkimuksissa brimonidiinitartraatilla ei ole ollut teratogeenisia vaikutuksia. Kaneissa brimonidiinitartraatin on osoitettu estävän hedelmöityneen munasolun kiinnittymistä ja vähentävän syntymänjälkeistä kasvua plasmassa ilmenevillä pitoisuuksilla, jotka olivat ihmisillä hoidon aikana todettavia pitoisuuksia korkeampia. Alphagania tulee käyttää raskausaikana vain, jos äidille mahdollisesti koitua hyöty ylittää sikiölle mahdollisesti aiheutuvan riskin. Systeemisen imeytymisen vähentäminen, ks. kohta 4.2.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö Alphagan rintamaitoon. Yhdiste erittyy imettävän rotan maitoon. Imettävien äitien ei tule käyttää Alphagania.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Alphagan saattaa aiheuttaa uupumusta ja/tai uneliaisuutta, mikä saattaa heikentää ajokykyä tai koneiden käyttökykyä. Alphagan saattaa aiheuttaa näön epätarkkuutta ja/tai näköhäiriöitä, mikä saattaa heikentää ajokykyä tai koneiden käyttökykyä, erityisesti yöllä ja heikossa valossa. Potilas voi ajaa autoa tai käyttää koneita vasta, kun oireet ovat hävinneet.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat suun kuivuminen, silmien verekyys ja kirvely/pistely, joita kaikkia ilmenee 22–25 %:lla potilaista. Nämä haittavaikutukset ovat yleensä ohimeneviä eivätkä vaikeusasteeltaan vaadi hoidon lopettamista.

Silmien allergiaoireita ilmeni 12,7 %:lla kliinisten tutkimusten koehenkilöillä (mikä aiheutti tutkimuksen keskeyttämisen 11,5 %:lla). Oireet alkoivat ilmetä useimmilla potilailla 3.-9. hoitokuukautena.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen (>1/10), Yleinen (>1/100, <1/10), Melko harvinainen (>1/1000, <1/100), Harvinainen (>1/10 000, <1/1000), Hyvin harvinainen (<1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

#### *Immuunijärjestelmä*

Melko harvinainen: systeemiset allergiset reaktiot

#### *Psyykkiset häiriöt*

Melko harvinainen: masennus

Hyvin harvinainen: unettomuus

#### *Hermosto*

Hyvin yleinen: päänsärky, uneliaisuus

Yleinen: heitehuimaus, makuainin muutokset

Hyvin harvinainen: pyörtyminen

#### *Silmät*

Hyvin yleinen

- silmä-ärsytys (verekkyys, kirvely ja pistely, kutina, vierasesinetuntemus, sidekalvon follikkelit)
- näön sumeneminen
- allerginen blefariitti, allerginen blefarokonjunktiviitti, allerginen konjunktiviitti, silmän allerginen reaktio, follikulaarinen konjunktiviitti

Yleinen

- paikallinen ärsytys (silmäluomien punoitus ja turvotus, blefariitti, sidekalvon turvotus ja vuoto, silmäkipu ja kyynelvuoto)
- valoherkkyys
- sarveiskalvon eroosio ja värjäytyminen
- silmien kuivuminen
- sidekalvon vaaleneminen
- näköhäiriöt
- konjunktiviitti

Hyvin harvinainen

- iriitti
- mioosi

#### *Sydän*

Melko harvinainen: sydämentykytys/rytmihäiriöt (myös bradykardia ja takykardia)

#### *Verisuonisto*

Hyvin harvinainen: hypertensio, verenpaineen lasku

#### *Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*

Yleinen: ylähengitysteiden oireet

Melko harvinainen: nenän kuivuminen

Harvinainen: hengenahdistus

#### *Ruoansulatuselimistö*

Hyvin yleinen: suun kuivuminen

Yleinen: maha-suolikanavan oireet

#### *Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat*

Hyvin yleinen: väsymys

Yleinen: heikkous

Alphaganin kliinisessä käytössä markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia. Näiden haittavaikutusten yleisyyttä ei pystytä määrittelemään, koska tiedot perustuvat vapaaehtoiseen raportointiin populaatiolta, jonka suuruus on tuntematon.

Tuntematon:

#### *Silmät:*

- Iridosykliitti (anteriorinen uveitti)
- silmäluomen kutina

#### *Iho ja ihonalainen kudos*

- Ihon reaktiot mukaan lukien eryteema, kasvojen turvotus, kutina, ihottuma ja vasodilaatio.

Brimonidiinin yliannostuksen oireita, kuten tajuttomuutta, letargiaa, uneliaisuutta, hypotensiota, hypotoniaa, bradykardiaa, hypotermiaa, syanoosia, kalpeutta, hengityslamaa ja apneaa, on raportoitu vastasyntyneillä ja pikkulapsilla, jotka ovat saaneet brimonidiiniä osana synnyntäisen glaukooman hoitoa (ks. kohta 4.3).

Kolme kuukautta kestäneessä faasi 3 tutkimuksessa, jossa Alphagan-valmistetta käytettiin lisähoitona, raportoitiin usein uneliaisuutta (55 %). Tutkimukseen osallistui 2-7-vuotiaita glaukoomaa sairastavia lapsia, jotka eivät olleet riittävästi hyötynneet beetasalpaajahoidosta. Lapsista 8 %:lla uneliaisuus oli vakavaa, ja 13 % lapsista joutui keskeyttämään hoidon. Uneliaisuuden esiintyminen näytti vähenevän iän myötä ja sitä esiintyi vähiten 7-vuotiaiden ryhmässä (25 %). Lapsen painolla näytti kuitenkin olevan ikää suurempi vaikutus uneliaisuuden esiintymiseen, sillä sitä esiintyi useammin  $\leq 20$  kg painoisilla lapsilla (63 %) verrattuna  $>20$  kg painoisiiin lapsiin (25 %) (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostus silmään (Aikuiset):

Ilmoitetuissa tapauksissa, raportoidut tapahtumat olivat yleisesti ottaen samoja, kuin jo aikaisemmin luetellut haittavaikutukset.

#### Valmisteen tahattomasta suun kautta ottamisesta aiheutunut systeeminen yliannostus (Aikuiset):

Brimonidiinin tahattomasta suun kautta ottamisesta aikuisilla on vain hyvin rajallisesti tietoa. Ainoa tähän mennessä raportoitu haittavaikutus on hypotensio. Raportoidussa tapauksessa hypotensiivistä episodaa oli seurannut rebound-hypertensio.

Suunkautta ottamisesta aiheutuneen yliannostuksen hoitoon kuuluvat elintoimintoja tukevat ja oireenmukaiset toimenpiteet; potilaan hengitystiet on pidettävä auki.

Muiden alfa-2-agonistien suun kautta tapahtuneen yliannostuksen on raportoitu aiheuttaneen verenpaineen alenemista, voimattomuutta, oksentelua, vetämättömyyttä, väsymystä, bradykardiaa, sydämen rytmihäiriötä, mioosia, apneaa, hypotoniaa, hypotermiaa, hengityslamaa ja kouristuksia.

Lapset:

Lasten vahingossa nauttimien Alphagan-tippojen aiheuttamista vakavista haittavaikutuksista on kirjoitettu julkaisuissa tai niistä on raportoitu Allerganille. Lapsilla esiintyi keskushermostolaman oireita, yleensä ohimenevää koomaa tai tajunnan tason laskua, letargiaa, uneliaisuutta, hypotoniaa, bradykardiaa, hypotermiaa, kalpeutta, hengityslamaa ja apneaa. Oireet vaativat tehohoitoa ja joskus intubaatiota. Kaikki lapset toipuivat täysin yleensä 6-24 tunnin kuluessa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet; sympatomimeetit, ATC-koodi: S01EA05

Brimonidiini on alfa-2-adrenergisen reseptorin agonisti, joka on tuhat kertaa selektiivisempi alfa-2-adrenoreseptorin kuin alfa-1-adrenoreseptorin suhteen.

Selektiivisyyden ansiosta aine ei laajenna mustuaista, eikä ihmisen verkkokalvon vieraskudossiirteisiin liittyvää mikroverisuonten supistumista tapahdu.

Brimonidiinitartraatin paikallinen anto alentaa ihmisen silmänpainetta, mutta vaikuttaa kardiovaskulaarisiiin ja hengitystoimintaan liittyviin muuttujiin vain vähän.

Saatavilla olevat tiedot keuhkoastmaa sairastavista potilaista ovat niukkoja, ja ne osoittavat, ettei haittavaikutuksia ole esiintynyt.

Alphaganin vaikutus alkaa nopeasti. Sen silmänpainetta alentava vaikutus on suurimmillaan 2 tuntia annon jälkeen. Kahdessa vuoden kestäneessä tutkimuksessa Alphagan alensi silmänpainetta keskimäärin 4-6 mmHg:lla (keskiarvoja).

Eläimille tai ihmiselle tehdyt fluorofotometriset tutkimukset viittaavat siihen, että brimonidiinitartraatilla on kaksinainen vaikutustapa. Alphaganin arvellaan alentavan silmänpainetta vähentämällä kammionesteen muodostusta ja lisäämällä suonikalvoston kovakalvon ulosvirtausta.

Kliiniset kokeet osoittavat, että Alphagan on tehokas paikallisiin beetasalpaajiin yhdistettynä.

Lyhytaikaiset tutkimukset viittaavat lisäksi siihen, että Alphaganilla on kliinisesti merkittävä additiivinen vaikutus travoprostin (6 viikkoa) ja latanoprostin (3 kuukautta) kanssa.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### a) Yleiset ominaisuudet

Kun 0,2-prosenttista liuosta annettiin silmään kahdesti päivässä 10 päivän ajan, pitoisuudet plasmassa olivat pieniä (keskimääräinen  $C_{max}$  oli 0,06 ng/ml). Vähäistä kertymistä vereen havaittiin toistuvan annon (2 x päivässä 10 päivän ajan) jälkeen. Vakaassa tilassa pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä ala 12 tunnin ajalta ( $AUC_{0-12 h}$ ) oli 0,31 ng · h/ml verrattuna 0,23 ng · h/ml-arvoon ensimmäisen annon jälkeen. Keskimääräinen puoliintumisaika systeemissä verenkierrassa oli ihmisellä noin 3 tuntia paikallisen annon jälkeen.

Noin 29 % brimonidiinista sitoutuu ihmisessä plasman proteiineihin paikallisen annon jälkeen.

Brimonidiini sitoutuu silmäkudoksessa melaniiniin in vitro ja in vivo. Kun brimonidiiniä oli annettu silmään kahden viikon ajan sen pitoisuudet värikalvossa, sädekehässä ja silmän suonikalvossa-verkkokalvossa olivat 3-17 kertaa korkeampia kuin kerta-annoksen jälkeen. Kumuloitumista silmään ei esiinny melaniinin puuttuessa.

Melaniiniin sitoutumisen merkitys ihmisessä on epäselvä. Kuitenkaan merkittäviä silmään liittyviä haittavaikutuksia ei todettu silmän biomikroskooppisessa tutkimuksessa potilaista, joita oli hoidettu Alphaganilla jopa yhteen vuoteen saakka, eikä merkittävää silmätoksisuutta havaittu vuoden kestäneissä silmäturvallisuutta käsitelleessä tutkimuksessa apinoista, joille annettiin suositeltuun brimonidiinitartraattiannokseen nähden nelinkertainen annos.

Suun kautta tapahtuneen annon jälkeen brimonidiini imeytyy hyvin ja eliminoituu nopeasti ihmisestä. Suurin osa annoksesta (suunnilleen 75 % annoksesta) erittyi metaboliitteina virtsaan viiden päivän kuluessa; muuttumatonta lääkeainetta ei ole todettu virtsasta. In vitro -tutkimukset, joissa käytettiin eläimen ja ihmisen maksakudosta, osoittivat, että metaboliaa välittävät suurelta osin aldehydioksidaasi ja sytokromi P450. Tästä syystä systeeminen eliminaatio näyttää tapahtuvan ensisijaisesti maksametabolian kautta.

Kineettinen profiili:

Paikallisen 0,08 %-n, 0,2 %-n ja 0,5 %-n suuruisen kerta-annoksen jälkeen plasman  $C_{max}$ - ja AUC-arvojen annossuhteessa ei todettu suuria poikkeamia.

### b) Ominaisuudet potilaissa

Iäkkäät potilaat:

Brimonidiinin  $C_{max}$ , AUC-arvo ja puoliintumisaika ovat samat iäkkäillä (65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla henkilöillä) ja nuorilla aikuisilla kerta-annoksen jälkeen, mikä viittaa siihen, ettei ikä vaikuta valmisteen systeemiseen imeytymiseen eikä eliminaatioon.

Kolme kuukautta kestäneestä tutkimuksesta, johon otettiin iäkkäitä potilaita, saatujen tietojen perusteella systeeminen altistus brimonidiinille on hyvin vähäistä.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Bentsalkoniumkloridi  
Poly(vinyylialkoholi)  
Natriumkloridi  
Natriumsitraatti  
Sitruunahappomonohydraatti  
Puhdistettu vesi  
Suolahappo (pH:n säätöön) tai  
natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

Ennen ensimmäistä avaamista	2 vuotta 2,5 ml:n pullossa 3 vuotta 5 ml:n ja 10 ml:n pullossa
Ensimmäisen avaamisen jälkeen	28 vuorokautta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Valkoiset LD-polyeteenistä valmistetut tippapullot, joissa on 35 mikrolitran annostelukärki. Korkki on joko polystyreenikierrekorkki tai Compliance-korkki (C-cap).

2,5 ml, 5 ml ja 10 ml pulloissa 1,3 ja 6 pullon pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Allergan Pharmaceuticals Ireland  
Castlebar Road  
Westport  
Co. Mayo  
Irlanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**



12955

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

2.12.1997 / 17.9.2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.9.2021

### **1 LÄKEMEDLETS NAMN**

Alphagan 0,2 % (2 mg/ml) ögondroppar, lösning

### **2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

1 ml lösning innehåller 2,0 mg brimonidintartrat, motsvarande 1,3 mg brimonidin.

#### Hjälpämne med känd effekt

Innehåller bensalkoniumklorid 0,05 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### **3 LÄKEMEDELFORM**

Ögondroppar, lösning

Klar, gulgrön till ljus gulgrön lösning.

### **4 KLINISKA UPPGIFTER**

#### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Reduktion av förhöjt intraokulärt tryck hos patienter med glaukom med öppen kammarvinkel eller okulär hypertension.

- Som monoterapi till patienter hos vilka behandling med lokala beta-receptorblockerare är kontraindicerad.
- Som tilläggsbehandling till andra läkemedel som sänker det intraokulära trycket när det intraokulära trycket inte kan kontrolleras adekvat med enbart ett läkemedel (se avsnitt 5.1).

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

#### *Rekommenderad dos till vuxna (inkluderande äldre)*

Rekommenderad dos är en droppe Alphagan i det angripna ögat 2 gånger dagligen, med ca 12 timmars mellanrum. Ingen dosjustering krävs vid behandling av äldre patienter.

#### *Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion*

Alphagan har inte studerats hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion (se avsnitt 4.4).

#### *Pediatrik population*

Inga kliniska studier har utförts på ungdomar (12 till 17 år).

Alphagan rekommenderas inte till barn under 12 år och är kontraindicerat till nyfödda och småbarn (under 2 år) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.9). Det är känt att allvarliga biverkningar kan förekomma hos nyfödda. Säkerhet och effekt av Alphagan har inte fastställts hos barn i åldern 2 till 12 år.

### Administreringsätt

Som med alla ögondroppar, för att minska risken för systemabsorption, rekommenderas att man komprimerar tårkanalen vid mediala cantus (punktal ocklusion) under 1 minut. Detta utförs omedelbart efter indroppandet av varje droppe. Detta kan resultera i en minskning av systemiska biverkningar och en ökning av lokal aktivitet. För att undvika kontaminering av ögat eller ögondropparna ska flaskans spets inte tillåtas komma i kontakt med någon yta.

Vid kombinationsbehandling med andra ögonläkemedel bör preparaten ges med 5-15 minuters mellanrum.

## 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Nyfödda och småbarn (under 2 års ålder) (se avsnitt 4.8).
- Patienter som står på MAO (monoaminoxidas)-hämmare och patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel som påverkar den noradrenerga transmissionen (t.ex. tricykliska antidepressiva läkemedel och mianserin).

## 4.4 Varningar och försiktighet

#### *Pediatrik population*

Barn över 2 år, särskilt de som är i åldern 2-7 och/eller väger  $\leq 20$  kg bör behandlas med försiktighet och monitoreras noggrant på grund av den höga förekomsten och svårighetsgraden av somnolens (se avsnitt 4.8).

#### *Hjärtat*

Försiktighet bör iakttagas vid behandling av patienter med svår eller instabil och okontrollerad kardiovaskulär sjukdom.

### *Ögon*

Hos vissa patienter i de kliniska prövningarna (12,7 %) sågs en typ av allergisk ögonreaktion vid behandling med Alphagan (se 4.8 för ytterligare information). Vid allergiska reaktioner skall behandlingen med Alphagan avbrytas.

Fördröjd överkänslighetsreaktion i ögonen har rapporterats vid användning av Alphagan 0,2 %. Några av dessa kan kopplas samman med förhöjt intraokulärt tryck.

### *Blodkärl*

Alphagan ska användas med försiktighet hos patienter med depression, cerebrovaskulär insufficiens eller hjärtinsufficiens, Raynauds fenomen, ortostatisk hypotension eller tromboangitis obliterans.

### *Nedsatt lever- eller njurfunktion*

Eftersom Alphagan ej studerats hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion ska försiktighet iakttagas vid behandling av dessa patientgrupper.

### *Bensalkoniumklorid*

Konserveringsmedlet i Alphagan, bensalkoniumklorid, kan orsaka ögonirritation, torra ögon och kan påverka tårfilmen och hornhinnans yta vid långvarig användning. Patienten ska avlägsna kontaktlinser före instillation av ögondropparna och sedan vänta minst 15 minuter innan linserna återinsätts. Bensalkoniumklorid kan orsaka missfärgning av mjuka kontaktlinser. Undvik kontakt med mjuka kontaktlinser.

Alphagan ska användas med försiktighet hos patienter med torra ögon och hos patienter med skadad hornhinna.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Alphagan är kontraindicerat hos patienter som står på MAO (monoaminoxidas)-hämmare och patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel som påverkar den noradrenerga transmissionen (t.ex. tricykliska antidepressiva läkemedel och mianserin), (se avsnitt 4.3).

Inga formella interaktionsstudier har gjorts. Möjligheten att det finns en additiv eller potentiell effekt tillsammans med CNS-depressiva medel (alkohol, barbiturater, opiater, sedativa eller anestetika) ska observeras.

Det finns ingen information angående nivåer av cirkulerande katekolaminer efter tillförsel av Alphagan. Försiktighet tillråds dock till patienter som behandlas med läkemedel som kan påverka metabolismen och upptaget av cirkulerande aminer, t.ex. klorpromazin, metylfenidat och reserpin.

Efter administrering av Alphagan sågs hos vissa patienter sänkning av blodtrycket som saknar klinisk betydelse. Försiktighet tillråds när Alphagan används tillsammans med blodtryckssänkande medel och/eller hjärtglykosider.

Försiktighet ska iakttagas vid insättning av (eller dosändring för) samtidig systembehandling med läkemedel som kan interagera med alfa-receptoragonister (oberoende av läkemedelsform) eller påverka effekten av sådana medel, t.ex. agonister eller antagonister till adrenerga receptorer (t.ex. isoprenalin, prazosin).

## 4.6 Gravitet och amning

### Graviditet

Säkerheten vid användning hos gravida kvinnor har ej fastställts. I djurstudier sågs inga teratogena effekter av brimonidintartrat. Hos kaniner har brimonidintartrat, vid plasmakoncentrationer som var högre än de som erhålls vid användning hos människa, visats ge minskat antal implantationer och postnatal tillväxthämning. Alphagan får användas under graviditet endast om potentiella fördelar överväger potentiella risker för fostret. För att reducera den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

### Amning

Det är okänt om Alphagan passerar över i human modersmjölk. Substansen utsöndras i bröstmjölk hos råtta. Alphagan skall inte användas under amning.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Alphagan kan ge trötthet och/eller dåsighet, som kan försämra förmågan att köra bil eller använda maskiner. Alphagan kan orsaka dimsyn och/eller synförändringar som kan försämra förmågan att framföra fordon eller använda maskiner speciellt på natten eller vid reducerad belysning. Patienten bör vänta med att köra bil eller använda maskiner tills symptomen har gått över.

## 4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är muntorrhet, okulär hyperemi och en brännande/stickande känsla och ses hos 22 – 25 % av patienterna. Dessa biverkningar är vanligtvis övergående och vanligtvis inte av svårare grad som kräver utsättande av terapi.

Symtom på allergiska ögonreaktioner sågs hos 12,7 % av patienterna (och orsakade utsättande av terapin hos 11,5 %) i de kliniska prövningarna. Hos flertalet av patienterna uppkom reaktionen efter 3 till 9 månaders behandling.

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar i sjunkande allvarlighetsgrad. Följande terminologi har använts för att klassificera förekomsten av biverkningar: Mycket vanliga (>1/10), vanliga (>1/100 till <1/10), mindre vanliga (>1/1 000 till <1/100), sällsynta (>1/10 000 till <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

### *Immunsystemet*

Mindre vanliga: systemiska allergiska reaktioner

### *Psykiska störningar*

Mindre vanliga: depression

Mycket ovanliga: sömnlöshet

### *Centrala och perifera nervsystemet*

Mycket vanliga: huvudvärk, sömnighet

Vanliga: yrsel, smakerändringar

Mycket sällsynta: synkope

### *Ögon*

Mycket vanliga:

- ögonirritation (hyperemi, brännande/stickande känsla, klåda i ögat/ögonen, "främmande kropps"-känsla, conjunctivitis follicularis).
- dimsyn
- allergisk blefarit, allergisk blefarokonjunktivit, allergisk konjunktivit, allergisk reaktion i ögonen och follikulär konjunktivit

Vanliga:

- lokal irritation (ödem och svullnad i ögonlock, blefarit, konjunktivalt ödem och sekretion, ögonvärk och ökat tårflöde)
- fotofobi
- korneaerosion och missfärgning
- torra ögon
- konjunktival blekhet
- synförändringar
- konjunktivit

Mycket sällsynta:

- irit
- mios

*Hjärtat*

Mindre vanliga: hjärtklappning/arytmier (inkl. bradykardi och takykardi)

*Blodkärl*

Mycket sällsynta: hypertension, hypotension

*Andningsvägar, bröstorg och mediastinum*

Vanliga: övre luftvägssymtom

Mindre vanliga: torrhet i näslemlinnan

Sällsynta: dyspné

*Magtarmkanalen*

Mycket vanliga: muntorrhet

Vanliga: gastrointestinala symtom

*Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället*

Mycket vanliga: trötthet

Vanliga: asteni

Följande biverkningar har identifierats vid användning i klinisk praxis efter marknadsintroduktion av Alphagan. Eftersom de rapporterats spontant av en population av okänd storlek kan inte frekvens beräknas.

Ingen känd frekvens:

*Ögon*

- iridocyklit (anterior uveitis)
- ögonlocksklåda

*Hud och subkutan vävnad*

- hudreaktioner som inkluderar erytem, ansiktsödem, klåda, utslag och vasodilatation.

I fall där brimonidin har använts som en del av behandlingen av kongenitalt glaukom, har symptom på brimonidinöverdos såsom medvetslöshet, letargi, somnolens, hypotension, hypotoni, bradykardi, hypotermi, cyanos, pallor, andningsdepression och apné rapporterats hos nyfödda och småbarn som har fått brimonidin (se avsnitt 4.3).

I en 3-månaders fas 3 studie med barn i åldern 2-7 år med glaukom, otillräckligt kontrollerat med betablockerare, rapporterades en hög prevalens av somnolens (55 %) med Alphagan som tilläggsbehandling. Hos 8 % av barnen var detta allvarligt och ledde i 13 % av fallen till att behandlingen avbröts. Förekomsten av somnolens minskade med ökande ålder och var lägst i åldersgruppen 7 år (25 %), men var mer beroende av vikt, och förekom oftare hos barn som vägde  $\leq 20$  kg (63 %) jämfört med de som vägde  $>20$  kg (25 %) (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

## **4.9 Överdoser**

### Överdoser i ögat/ögonen (vuxna):

I förekommande fall var de rapporterade fallen i allmänhet redan nämnda som biverkningar.

### Systemisk överdosering vid oavsiktligt peroralt intag (vuxna):

Det finns mycket begränsad information om oavsiktligt intag av brimonidin hos vuxna. Hittills är hypotension den enda biverkningen som rapporterats. Efter den hypotensiva episoden följde s.k. rebound hypertension i det rapporterade fallet.

Behandling av peroral överdosering inkluderar stödjande och symtomatisk behandling; patientens luftvägar ska hållas fria.

Perorala överdoser av andra alfa-2-agonister har rapporterats ge symptom såsom blodtrycksfall, asteni, kräkning, letargi, sederig, bradykardi, arytmier, mios, apné, hypotoni, hypotermi, andningsdepression och kramper.

Pediatrisk population:

Fall av allvarliga biverkningar efter oavsiktligt peroralt intag av Alphagan hos pediatriska patienter har publicerats eller rapporterats till Allergan. Patienterna drabbades av symptom på CNS-depression, typisk tillfällig koma eller låg medvetandenivå, letargi, somnolens, hypotoni, bradykardi, hypotermi, pallor, andningsdepression och apné och behövde läggas in på intensivvårdsavdelning och intuberas om det var indicerat. Alla patienterna rapporterades ha tillfrisknat fullt, vanligtvis inom 6 till 24 timmar.

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid glaukom samt miotika – Sympatomimetika. ATC-kod: S01EA05

Brimonidin är en alfa-2-receptoragonist som är 1 000 gånger mer selektiv med avseende på alfa-2-receptorn än på alfa-1-receptorn.

Selektiviteten gör att preparatet inte ger upphov till mydriasis och att ingen vasokonstriktion sker i mikrokärlen i humana retinatransplantat.

Lokal administrering av brimonidintartrat minskar det intraokulära trycket hos människa med minimala effekter på kardiovaskulära och pulmonella funktioner.

Begränsade data från behandling av patienter med bronkialastma visar inte på några oönskade effekter.

Alphagan har snabbt insättande effekt med maximal trycksänkande effekt i ögat två timmar efter given dos. I två ettårsstudier minskade Alphagan det intraokulära trycket med i genomsnitt ca 4-6 mmHg.

Fluorofotometriska studier på djur och människa tyder på att brimonidintartrat har en dubbel verkningsmekanism. Alphagan anses minska det intraokulära trycket genom att minska bildningen av kammarvatten och öka det uveosklerala utflödet.

Kliniska studier visar att Alphagan är effektivt i kombination med lokala beta-receptorblockerare. Korttidsstudier tyder även på att Alphagan har en kliniskt relevant tilläggs effekt i kombination med travoprost (6 veckor) och latanoprost (3 månader).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### a) Allmänna egenskaper

Efter okulär instillation av en 0,2 % lösning två gånger dagligen under 10 dagar var plasmakoncentrationerna låga (genomsnittligt  $C_{max}$  var 0,06 ng/ml). En viss liten ackumulering sågs i blod efter upprepade instillation (2 gånger dagligen under 10 dagar).  $AUC_{0-12 \text{ timmar}}$  (ytan under plasmakoncentration-tidkurvan) vid steady state var 0,31 ng · h/ml, jämfört med 0,23 ng · h/ml efter den första dosen. Den genomsnittliga skenbara halveringstiden i systemcirkulationen var ca 3 timmar efter lokal administrering.

Plasmaproteinbindningen efter lokal administrering av brimonidin till människa är ca 29 %.

Brimonidin binds reversibelt till melanin i ögonvävnad, in vitro och in vivo. Efter okulär instillation under två veckor var koncentrationerna av brimonidin i iris, ögats ciliarkropp och i åder/näthinna 3-17 gånger högre än efter en engångsdos. Ackumulering sker endast i närvaro av melanin.

Signifikansen av melaninbindningen är oklar hos människa. Inga signifikanta ögonbiverkningar sågs dock vid biomikroskopisk undersökning av ögon hos patienter som behandlats med Alphagan i upp till ett år. Ej heller sågs någon signifikant ögontoxicitet i en ettårs säkerhetsstudie på apa som erhöll ca fyra gånger den rekommenderade dosen av brimonidintartrat.

Efter oral administrering till människa absorberas brimonidin väl och utsöndras snabbt. Huvuddelen av dosen (ca 75 %) utsöndras som metaboliter i urinen inom fem dygn; ingen oförändrad substans sågs i urin. In vitro-studier med lever från djur och människa tyder på att metabolismen till stor del medieras av aldehydoxidase och cytokrom P450. Systemeliminationen tycks således huvudsakligen ske via levermetabolism.

Kinetisk profil:

$C_{max}$  och AUC ökade i stort sett linjärt efter engångsdoser i ögat på 0,08 %, 0,2 % och 0,5 %.

### b) Patientfaktorer

Äldre patienter:

$C_{max}$ , AUC och skenbar halveringstid för brimonidin är likvärdiga hos äldre individer (>65 år) och yngre vuxna efter en engångsdos, vilket tyder på att systemabsorptionen och elimineringen inte påverkas av åldersfaktorn.

Baserat på data från en klinisk 3-månadersstudie, där äldre patienter ingick, var systemexponeringen för brimonidin mycket liten.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Bensalkoniumklorid  
Poly(vinylalkohol)  
Natriumklorid  
Natriumcitrat  
Citronsyramonohydrat  
Renat vatten  
Saltsyra (för pH-reglering) eller  
Natriumhydroxid för (pH-reglering)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Oöppnade förpackningar: 2,5 ml flaska 2 år  
5 ml och 10 ml flaska 3 år  
Öppnade förpackningar: 28 dagar

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Vit droppflaska av LD-polyeten med en droppanordning som ger 35 mikroliter. Locket är antingen ett konventionellt polystyrenskruvlock eller en "Compliance Cap" (C-Cap).

2,5 ml, 5 ml och 10 ml flaskor i förpackningar om 1, 3 eller 6.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Allergan Pharmaceuticals Ireland  
Castlebar Road



Westport  
Co. Mayo  
Irland

**8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

12955

**9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

2.12.1997 / 17.9.2006

**10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

15.9.2021