

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 silmä lääkettä 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 ≤ 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 mianseriinia), (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, makuuain muuokset

Hyvin harvinainen: pyörtöminen

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: sydämentykytyks/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 hyötäneet 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 ≤ 20 kg painoisilla lapsilla (63 %) verrattuna >20 kg painoisiin lapsiin (25 %) (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: 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 suositeltun 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

AbbVie Oy
Veturitie 11 T 132
00520 Helsinki
Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12955

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.12.1997 / 17.9.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.3.2022

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 hjälpämnena, 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).

Pediatrisk 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

Pediatrisk population

Barn över 2 år, särskilt de som är i åldern 2-7 och/eller väger ≤ 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 iakttas 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 iakttas 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 Gravitetet 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 rätta. 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, smakförändringar

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 näslemhinnan

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 medvetlöshet, 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 ≤ 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 godkänns. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: 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 överdoser 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 överdoser inkluderar stödjande och symptomatisk behandling; patientens luftvägar ska hållas fria.

Perorala överdoser av andra alfa-2-agonister har rapporterats ge symptom såsom blodtrycksfall, asteni, kräkning, letargi, seder, 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 upprepad 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. Systemelimineringen 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

Öppnade 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

AbbVie Oy
Lokvägen 11 T 132
00520 Helsingfors
Finland

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

16.3.2022