

1. LEGEMIDLETS NAVN

Alphagan 0,2 % (2 mg/ml) øyedråper, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ml oppløsning inneholder 2,0 mg brimonidintartrat, svarende til 1,3 mg brimonidin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Inneholder benzalkoniumklorid 0,05 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, oppløsning

Klar, gulgrønn til lys gulgrønn oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Reduksjon av forhøyet intraokulært trykk (IOT) hos pasienter med åpenvinkelglaukom eller okulær hypertensjon.

- Som monoterapi hos pasienter der lokal betablokkerbehandling er kontraindisert.
- Som tilleggsbehandling til andre legemidler som senker intraokulært trykk dersom ønsket IOT ikke oppnås ved bruk av ett virkestoff (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose hos voksne (inkludert eldre)

Anbefalt dose er en dråpe Alphagan i det affiserte øyet/øynene som skal behandles, to ganger om dagen med omtrent 12 timers mellomrom. Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter.

Bruk ved nedsatt nyre- og leverfunksjon

Bruk av Alphagan er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke utført kliniske studier hos ungdom (12 til 17 år).

Alphagan anbefales ikke til bruk hos barn under 12 år og er kontraindisert hos nyfødte og småbarn (under 2 år) (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.9). Det er kjent at alvorlige bivirkninger kan forekomme hos nyfødte. Sikkerhet og effekt av Alphagan er ikke klarlagt hos barn i alderen 2 til 12 år.

Administrasjonsmåte

Som for alle øyedråper anbefales det at tåresekken presses sammen ved medial canthus (punktal okklusjon) i ett minutt, for å redusere mulig systemisk absorpsjon. Dette bør gjøres umiddelbart etter instillering av hver dråpe. Dette kan medføre en reduksjon i systemiske bivirkninger og en økning i

lokal aktivitet. For å unngå kontaminasjon av øyet eller øyedråpene, ikke la flaskespissen komme i kontakt med noe.

Hvis flere topiske lokaltvirkende øyelegemidler skal benyttes, må de forskjellige legemidlene instilleres med 5-15 minutters mellomrom.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Nyfødte og småbarn (under 2 år) (se pkt. 4.8).
- Pasienter som bruker monoaminooksidaseinhibitorer (MAO) og pasienter i behandling med antidepressiva som påvirker noradrenerg transmisjon (f.eks. trisykliske antidepressiva og mianserin).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pediatrisk populasjon

Barn over 2 år, spesielt de som er i alderen 2-7 år og/eller veier ≤ 20 kg, bør behandles med forsiktighet og følges nøye på grunn av den høye forekomsten og alvorlighetsgraden av søvnighet (se pkt. 4.8).

Hjertesykdommer

Det bør utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med alvorlige eller ustabile og ukontrollerte kardiovaskulære lidelser.

Øyesykdommer Noen (12,7 %) av pasientene i kliniske forsøk fikk en okulær overfølsomhetsreaksjon ved bruk av Alphagan (se punkt 4.8 for mer informasjon). Hvis allergiske reaksjoner observeres, bør behandlingen med Alphagan seponeres.

Forsinkede okulære overfølsomhetsreaksjoner er rapportert med Alphagan 0,2 %, hvorav noen rapportert å være forbundet med IOT-økning.

Karsykdommer Alphagan bør brukes med forsiktighet hos pasienter med depresjon, cerebral- eller koronarinsuffisiens, Raynauds fenomen, ortostatisk hypotensjon eller thromboangiitis obliterans.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Alphagan er ikke studert hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Det bør utvises forsiktighet ved behandling av slike pasienter.

Benzalkoniumklorid

Konserveringsmiddelet i Alphagan, benzalkoniumklorid, kan forårsake øyeirritasjon, symptomer på tørre øyne og kan påvirke tårefilmen og hornhinnen. Pasienter skal fjerne kontaktlinser før drypping og vent minst 15 minutter før de settes inn igjen. Det er kjent at benzalkoniumklorid misfarger myke kontaktlinser. Pasienter skal unngå kontakt med myke kontaktlinser.

Alphagan skal brukes med forsiktighet hos pasienter med tørre øyne og pasienter der det er risiko for sykdom på hornhinnen. Pasienter bør følges opp regelmessig ved langvarig bruk.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Alphagan er kontraindisert hos pasienter som bruker monoaminooksidase-inhibitorer (MAO) og pasienter i behandling med antidepressiva som påvirker noradrenerg transmisjon (f.eks. trisykliske antidepressiva og mianserin) (se pkt. 4.3).

Selv om spesifikke studier av legemiddelinteraksjoner ikke er utført for Alphagan, bør muligheten for en additiv eller potensiert effekt med CNS-dempende midler (alkohol, barbiturater, opiater, sedativer eller anaestetika) vurderes.

Ingen data er tilgjengelig om nivået av sirkulerende katekolaminer etter administrasjon av Alphagan. En bør imidlertid utvise forsiktighet hvis pasienten tar legemidler som kan påvirke forbrenningen og opptaket av sirkulerende aminer, f.eks. klorpromazin, metylfenidat, reserpin.

Etter administrering av Alphagan ble en klinisk ikke-signifikant reduksjon av blodtrykket observert hos noen pasienter. En bør utvise forsiktighet ved bruk av antihypertensiva og/eller hjerteglykosider samtidig med Alphagan.

En bør utvise forsiktighet under start (eller endring av dosen) av samtidig behandling med systemiske legemidler (uansett farmasøytisk form) som kan interagere med α -adrenerge agonister eller påvirke deres aktivitet, f.eks. agonister eller antagonist til adrenerge reseptorer (f.eks. isoprenalin, prazosin).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerhet ved bruk av Alphagan under graviditet er ikke klarlagt. I dyrestudier forårsaket brimonidintartrat ingen teratogene virkninger. Hos kaniner har brimonidintartrat, ved høyere plasmanivåer enn det som oppnås under behandling hos mennesker, vist seg å forårsake økt preimplantasjonstap og postnatal vekstreduksjon. Alphagan bør kun brukes under graviditet hvis den potensielle fordelen for moren oppveier den potensielle faren for fosteret. For å redusere systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

Amming

Det er ikke kjent om brimonidin overføres til morsmelk. Forbindelsen utskilles i morsmelken til diegivende rotter. Alphagan bør ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Alphagan kan forårsake tretthet og/eller søvnighet, noe som kan svekke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Alphagan kan forårsake tåkesyn og/eller unormalt syn, som kan svekke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, spesielt om natten eller ved dårlig lys. Pasienten bør vente med å kjøre bil eller bruke maskiner til disse symptomene er gått over.

4.8 Bivirkninger

De oftest rapporterte bivirkningene er munntørrehet, okulær hyperemi og sviende/stikkende følelse, som alle forekom hos 22 til 25% av pasientene. De er vanligvis forbigående og ikke av en alvorlighetsgrad som krever seponering av behandling.

Symptomer på okulære allergiske reaksjoner forekom hos 12,7 % av forsøkspersonene (noe som forårsaket at 11,5 % av forsøkspersonene trakk seg) i kliniske studier. Reaksjonene oppstod mellom 3 og 9 måneder hos hoveddelen av pasientene.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Følgende terminologi er brukt for å klassifisere forekomsten av bivirkninger: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Forstyrrelser i immunsystemet

Mindre vanlige: systemiske allergiske reaksjoner

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige: depresjon

Svært sjeldne: insomni

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: hodepine, døsighet
Vanlige: svimmelhet, smaksforstyrrelser
Svært sjeldne: synkope

Øyesykdommer

Svært vanlige:

- okulær irritasjon (hyperemi, svie og stikking, kløe, følelse av fremmedlegeme, konjunktivale follikler).
- tåkesyn
- allergisk blefaritt, allergisk blefarokonjunktivitt, allergisk konjunktivitt, okulær allergisk reaksjon og follikulær konjunktivitt

Vanlige:

- lokal irritasjon (øyelokkhyperemi og -ødem, blefaritt, konjunktivalt ødem og utflod, okulære smerter og tåredannelse).
- fotofobi
- korneal erosjon og farging
- tørre øyne
- konjunktival blekning
- unormalt syn
- konjunktivitt.

Svært sjeldne:

- iritt, miose

Hjertesykdommer

Mindre vanlige: palpitasjoner/arytmier (inkludert bradykardi og takykardi)

Karsykdommer

Svært sjeldne: hypertensjon, hypotensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: øvre luftveissymptomer

Mindre vanlige: nesetørrehet

Sjeldne: dyspné

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: munntørrehet

Vanlige: gastrointestinale symptomer

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: tretthet

Vanlige: asteni

Følgende bivirkninger er påvist ved klinisk bruk av Alphagan etter markedsføring. Da de rapporteres frivillig fra en populasjon av ukjent størrelse, kan ikke frekvens anslås.

Ikke kjent:

Øyesykdommer

- iridosyklitt (anterior uveitt)
- øyelokkløe

Hud- og underhudssykdommer

- hudreaksjon, inkludert erytem, ansiktsødem, kløe, utslett og vasodilatasjon

I tilfeller der brimonidin er brukt som en del av behandlingen av kongenitalt glaukom, er symptomer på brimonidinoverdose som bevissthetstap, letargi, søvnighet, hypotensjon, hypotoni, bradykardi,

hypotermi, cyanose, blekhet, respirasjonshemming og apné rapportert hos nyfødte og småbarn som har fått brimonidin (se pkt. 4.3).

I en 3-måneders fase 3-studie med barn i alderen 2-7 år med glaukom, utilstrekkelig kontrollert av betablokkere, ble det rapportert høy forekomst av søvnighet (55%) med Alphagan som tilleggsbehandling. Hos 8% av barna var dette alvorlig, og det medførte seponering av behandling hos 13%. Forekomsten av søvnighet falt med økende alder, og var minst i aldersgruppen 7 år (25%), men ble mer påvirket av vekt, og forekom hyppigere hos barn som veide ≤ 20 kg (63%) sammenlignet med de som veide >20 kg (25%) (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Oftalmisk overdosering (voksne):

Rapporterte tilfeller har vanligvis vært de samme som allerede er nevnt som bivirkninger.

Systemisk overdosering som følge av utilsiktet svelging (voksne):

Det foreligger svært begrenset informasjon om utilsiktet svelging av brimonidin hos voksne. Hittil er den eneste rapporterte bivirkningen hypotensjon. Det ble rapportert at den hypotensive episoden ble etterfulgt av "rebound" hypertensjon.

Behandling av oral overdosering omfatter støttende og symptomatisk behandling, og pasientens luftveier skal holdes frie.

Oral overdosering med andre alfa-2-agonister er rapportert å forårsake symptomer som hypotensjon, asteni, oppkast, letargi, sedasjon, bradykardi, arytmier, miose, apné, hypotoni, hypotermi, pustebesvær og slag.

Pediatrisk populasjon

Rapporter om alvorlige bivirkninger etter utilsiktet inntak av Alphagan hos pediatriske personer er publisert eller rapportert til Allergan. Personene fikk symptomer på CNS-hemming, vanligvis forbigående koma eller lavt bevissthetsnivå, letargi, søvnighet, hypotoni, bradykardi, hypotermi, blekhet, respirasjonshemming og apné, og måtte innlegges på intensivavdeling med intubering hvis indisert. Det ble rapportert full restituering, vanligvis innen 6-24 timer, hos samtlige personer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Øyemidler – Glaukommidler og miotika – Sympatomimetika, ATC-kode: S01E A05.

Brimonidin er en adrenerg alfa-2 reseptoragonist som er 1000 ganger mer selektiv for alfa-2-adrenoreseptoren enn alfa-1-adrenoreseptoren.

Dette resulterer selektivt i fravær av mydriasis og fravær av vasokonstriksjon i små årer forbundet med retinatransplantasjoner på mennesker.

Lokal administrasjon av brimonidintartrat reduserer det intraokulære trykket (IOT) hos mennesker, med minimal effekt på kardiovaskulære eller pulmonære parametre.

Begrensede data er tilgjengelig for pasienter med bronkial astma, og disse viste ikke tegn på bivirkninger.

Alphagan virker raskt, med optimal okulær hypotensiv effekt to timer etter dosering. I to studier som gikk over 1 år, senket Alphagan IOT med middelverdier på omtrent 4-6 mmHg.

Fluorofotometriske studier hos dyr og mennesker antyder at brimonidintartrat har en dobbel virkningsmekanisme. Det antas at Alphagan kan senke IOT ved å redusere produksjoner av kammervan og øke den uveosklerale utsondringen.

Kliniske studier har vist at Alphagan er effektivt i kombinasjon med topikale betablokkere. Korttidsstudier antyder også at Alphagan har en klinisk relevant additiv effekt i kombinasjon med travoprost (6 uker) og latanoprost (3 måneder).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

a) Generelle egenskaper

Etter okulær administrasjon av en løsning på 0,2 % to ganger om dagen i 10 dager, var plasmakonsentrasjonene lave (midlere C_{max} var 0,06 ng/ml). Det forelå en lett akkumulasjon i blodet etter flere instillasjoner (2 ganger om dagen i 10 dager). Området under plasmakonsentrasjonskurven over 12 timer ved stabil tilstand (AUC_{0-12h}) var 0,31 ng·t/ml, sammenlignet med 0,23 ng·t/ml etter første dose. Midlere tilsynelatende halveringstid i den systemiske sirkulasjonen var omtrent 3 timer hos mennesker etter lokal dosering.

Plasmaproteinbindingen til brimonidin etter lokal dosering hos mennesker er omtrent 29 %.

Brimonidin bindes reversibelt til melanin i okulært vev, in vitro og in vivo. Etter 2 uker med okulære applikasjoner var konsentrasjonene av brimonidin i iris, ciliarlegemet og choroidretina 3-17 ganger høyere enn etter en enkeltdose. Akkumulering forekommer ikke ved fravær av melanin.

Betydningen av bindinger til melanin hos mennesker er uklar. Ingen signifikante okulære bivirkninger ble imidlertid funnet under biomikroskopisk undersøkelse av øynene til pasienter som ble behandlet med Alphagan i opptil ett år. Det ble heller ikke funnet signifikant okulær toksisitet under en okulær sikkerhetsstudie over ett år hos aper som fikk omtrent 4 ganger anbefalt dose av brimonidintartrat.

Etter oral administrasjon til mennesker absorberes brimonidin godt og utskilles raskt. Hoveddelen av dosen (rundt 75 % av dosen) ble utskilt som metabolitter i urinen i løpet av fem dager. Ingen spor av uendrede legemidler ble funnet i urinen. In vitro studier på lever fra dyr og mennesker antyder at metabolismen medieres hovedsakelig av aldehydoksidasen og cytokrom P450. Derfor ser den systemiske utskillingen ut til å primært være hepatisk metabolisme.

Kinetikkprofil:

Ingen store avvik fra doseproporsjonaliteten for plasma C_{max} og AUC ble observert etter en enkelt topisk dose på 0,08 %, 0,2 % og 0,5 %.

b) Egenskaper hos pasienter

Egenskaper hos eldre pasienter:

C_{max} , AUC og tilsynelatende halveringstid for brimonidin er tilsvarende hos eldre (forsøkspersoner over 65 år) etter en enkelt dose sammenlignet med unge voksne, noe som antyder at den systemiske absorpsjonen og eliminasjonen ikke påvirkes av alder.

Med utgangspunkt i data fra en klinisk studie over 3 måneder som omfattet eldre pasienter, var den systemiske eksponeringen for brimonidin svært lav.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Benzalkoniumklorid
Poly(vinylalkohol)
Natriumklorid
Natriumsitrat
Sitronsyremonohydrat
Renset vann
Saltsyre (til pH-justering) eller
Natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Før første gangs åpning: 2 år for 2,5 ml-beholderen.
3 år for 5 ml og 10 ml-beholderne.
Etter første gangs åpning: 28 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvite dråpeflasker av polyetylen med lav tetthet og en tupp på 35 mikroliter. Lokket er enten et vanlig skrulokk av polystyren eller en Compliance Cap (C-Cap).

2,5 ml, 5 ml og 10 ml flasker i pakninger på 1, 3 eller 6.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie AS
Postboks 565
1327 Lysaker
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

02-1012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

2002-07-02 / 2006-09-17

10. OPPDATERINGSDATO

01.04.2022