

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST 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. LÄKEMEDELSTFORM

Ögondroppar, lösning (ögondroppar)
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 tillägsbehandling 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 administreringssätt

Dosering

Rekommenderad dosering till vuxna (inkluderande äldre)

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

Användning vid nedsatt njur- och leverfunktion

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 för Alphagan har inte fastställts hos barn i åldern 2 till 12 år.

Administreringssätt

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 ska preparaten ges med 5-15 minuters mellanrum

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet 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 (monoaminooxidas)-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 år och/eller väger ≤ 20 kg ska behandlas med försiktighet och monitoreras noggrant på grund av den höga förekomsten och svårighetsgraden av somnolens (se avsnitt 4.8).

Hjärtat

Försiktighet ska iakttas 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 avsnitt 4.8 för ytterligare information). Vid allergiska reaktioner ska behandlingen med Alphagan avbrytas.

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

Blodkär!

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 iaktas vid behandling av dessa patientgrupper.

Bensalkoniumklorid

Konserveringsmedlet i Alphagan, bensalkoniumklorid, kan orsaka ögonirritation, torra ögon och kan påverka tårfilmen och hornhinnan. 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. Patienter ska övervakas vid långvarig användning.

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 beaktas.

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 iaktas 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 Fertilitet, graviditet 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 ska 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 brimonidin utsöndras i bröstmjöl. Substansen utsöndras i mjöl hos digivande rått. Alphagan ska inte användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna är muntorrhet, okulär hyperemi och en brännande/stickande känsla och ses hos 25,9-31,2% av patienterna. Dessa biverkningar är vanligtvis övergående och vanligtvis inte av en svårighetsgrad som kräver utsättande av terapin.

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 ($\geq 1/10$);

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$);

Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$);

Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$),

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Lista över biverkningar

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
<i>Immunsystemet</i>	Mindre vanliga	Allergiska reaktioner
<i>Psykiatriska tillstånd</i>	Mindre vanliga	Depression
	Mycket sällsynta	Sömnlöshet
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel Smakförändringar
<i>Ögon</i>	Mycket vanliga	Konjunktival hyperemi Brännande/stickande känsla Dimsyn "Främmande kropps"-känsla Conjunctivitis follicularis Klåda i ögat

		Allergiska ögonreaktioner (inkluderar allergisk blefarit, allergisk blefarokonjunktivit, allergisk konjunktivit och follikulär konjunktivit)
	Vanliga	Ögonlockshyperemi Ögonlocksödem Blefarit Konjunktivalt ödem Konjunktival sekretion Ögonvärk Ökat tårflöde Fotofobi Ögonlockserytem Korneaerosion och missfärgning Torra ögon Konjunktival blekhet Synförändringar Konjunktivit Ögonirritation Konjunktivala papiller
	Mycket sällsynta	Irit Mios
<i>Hjärtat</i>	Mindre vanliga	Hjärtklappning/arytmier (inkluderar bradykardi och takykardi)
<i>Blodkär</i>	Mycket sällsynta	Hypertension Hypotension
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Vanliga	Övre luftvägssymtom
	Mindre vanliga	Torrhet i nässlemhinnan
	Sällsynta	Dyspné
<i>Magtarmkanalen</i>	Mycket vanliga	Muntorrhet
	Vanliga	Gastrointestinala symtom
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Mycket vanliga	Trötthet/dåsighet
	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.

Tabell 2: Lista över biverkningar identifierade vid användning efter marknadsintroduktion

Klassificering av organsystem	Biverkning
<i>Ögon</i>	Irit Iridocyklit (anterior uveitis) Mios Konjunktivit Ögonlocksklåda
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Överkänslighet Hudreaktioner som inkluderar erytem, ansiktsödem, klåda, utslag och vasodilatation
<i>Hjärtat</i>	Hjärtklappning/arytmier (inkluderar bradykardi eller takykardi)
<i>Psykiatriska tillstånd</i>	Depression
<i>Blodkär</i>	Hypotension Synkope

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 $\leq$ 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Överdoser i ögat/ögonen (vuxna):

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

Överdoser vid oavsiktligt peroralt intag (vuxna):

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

Behandling av peroral överdosering 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, sedering, 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. 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 helt, vanligtvis inom 6 till 24 timmar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

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

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 och öka avflödet av kammervatten.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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) var 0,31 ng x hr/ml, jämfört med 0,23 ng x hr/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 ögonpåverkan 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; mindre än 5% oförändrad substans detekterades i urinen baserat på semikvantitativ tunnskiktskromatografi. *In vitro*-studier med

lever från djur och människa tyder på att metabolismen till stor del medieras av aldehydoxidas 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%.

Karaktäristika hos 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 utsöndringen 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

Gängse 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
Natriumcitratdihydrat
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 2 år
5 ml och 10 ml 3 år
Öppnade förpackningar: 28 dagar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit droppflaska av LDPE (low density polyethylene) 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 AB
Hagaplan 4
113 68 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13744

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30 oktober 1997
Datum för den senaste förnyelsen: 17 september 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-08