

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

ALPHAGAN 2 mg/ml kapi za oko, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 2,0 mg brimonidintartarata, što odgovara 1,3 mg brimodinina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: sadrži 0,05 mg/ml benzalkonijeva klorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina.

Bistra, zelenkastožuta do svijetlo zelenkastožuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Snižavanje povećanog intraokularnog tlaka u bolesnika s glaukomom otvorenog kuta ili okularnom hipertenzijom.

- Kao monoterapija u bolesnika kod kojih je kontraindicirano liječenje lokalnim beta blokatorima.
- Kao dodatna terapija uz druge lijekove za snižavanje intraokularnog tlaka kada se s jednim lijekom ne postiže zadovoljavajući intraokularni tlak (vidjeti dio 5.1.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza u odraslih (uključujući starije osobe)

Preporučena doza je jedna kap Alphagan kapi dva puta dnevno u oboljelo oko (oči), približno u razmaku od 12 sati. U starijih bolesnika nije potrebna prilagodba doziranja.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Alphagan nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega (vidjeti dio 4.4.)

Pedijatrijska populacija

Klinička ispitivanja nisu provedena u adolescenata (12-17 godina).

Primjena Alphagan kapi ne preporuča se u djece ispod 12 godina i kontraindicirana je u novorođenčadi i dojenčadi (mlađe od 2 godine) (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 4.9.). Poznato je da se u novorođenčadi mogu dogoditi teške nuspojave. Sigurnost i djelotvornost Alphagan kapi u djece nisu ustanovljene.

Način primjene

Kao i kod drugih kapi za oči, da bi se smanjila mogućnost sistemske apsorpcije, preporučuje se pritisnuti suznu vrećicu u području medijalnog kantusa (okluzija otvora suznog kanalića) tijekom jedne minute. Postupak se mora provesti odmah nakon primjene svake kapi.

Ako je potrebno koristiti više od jednog lokalnog oftalmološkog lijeka, vremenski razmak između primjene različitih lijekova mora biti 5 do 15 minuta.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- novorođenčad i dojenčad (mlađa od 2 godine) (vidjeti dio 4.8.)
- u bolesnika koji se liječe inhibitorima monoamino-oksidaze (MAO inhibitorima) i u bolesnika na antidepressivima koji utječu na noradrenergičku transmisiju (npr. triciklički antidepressivi i mianserin).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pedijatrijska populacija

Liječenje djece od 2 godine i starije, osobito od 2 do 7 godina starosti i/ili tjelesne težine 20 kg ili manje mora biti strogo praćeno i pod pojačanim oprezom zbog visoke incidencije i težine somnolencije (vidjeti dio 4.8.).

Poremećaji oka

Tijekom kliničkih ispitivanja u nekih su se bolesnika (12,7%) uz Alphagan javile okularne reakcije alergijskog tipa (za detalje vidjeti dio 4.8.). Ako se opaze alergijske reakcije, liječenje Alphagan kapima mora se prekinuti.

Odgodene okularne reakcije preosjetljivosti zabilježene su uz primjenu ALPHAGAN 0,2% kapi, od kojih su neke bile povezane s povećanjem intraokularnog tlaka.

Krvožilni i drugi učinci

U liječenju bolesnika s teškim ili nestabilnim i nekontroliranim kardiovaskularnim bolestima nužan je oprez.

Alphagan se mora upotrebljavati s oprezom u bolesnika s depresijom, cerebralnom ili koronarnom insuficijencijom, Raynaudovim sindromom, ortostatskom hipotenzijom ili kod tromboangiitis obliteransa.

Insuficijencija jetre i bubrega

Alphagan nije ispitan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega, pa je u liječenju takvih bolesnika potreban oprez.

Benzalkonijev klorid

Benzalkonijev klorid, konzervans u Alphagan kapima, može uzrokovati iritaciju oka, simptome suhog oka, te može utjecati na suzni film i površinu rožnice. Alphagan treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika sa suhim okom i bolesnika kod kojih rožnica može biti ugrožena. Bolesnike je potrebno nadzirati u slučaju dugotrajne primjene.

Meke kontaktne leće mogu apsorbirati benzalkonijev klorid zbog čega se može promijeniti njihova boja. Bolesnici trebaju izvaditi kontaktne leće prije primjene Alphagan kapi i pričekati najmanje 15 minuta prije ponovnog stavljanja kontaktnih leća u oči.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Alphagan kapi su kontraindicirane u bolesnika koji se liječe inhibitorima monoamino-oksidaze (MAO inhibitorima) i u bolesnika koji se liječe antidepressivima koji utječu na noradrenergičku transmisiju (npr. triciklički antidepressivi i mianserin) (vidjeti dio 4.3.).

Iako s Alphagan kapima nisu provedena ispitivanja specifičnih interakcija s lijekovima, potrebno je razmotriti mogućnost aditivnog ili potencirajućeg učinka s depresorima središnjeg živčanog sustava (alkohol, barbiturati, opijati, sedativi ili anestetici).

Nema dostupnih podataka o razini cirkulirajućih kateholamina nakon primjene Alphagan kapi. Međutim, preporučuje se oprez u bolesnika koji koriste lijekove koji mogu utjecati na metabolizam i unos cirkulirajućih amina, npr. klorpromazin, metilfenidat, rezerpin.

Nakon primjene Alphagan kapi, kod nekih je bolesnika zapaženo klinički neznajno sniženje krvnog tlaka. Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni lijekova kao što su antihipertenzivi i/ili srčani glikozidi i Alphagan kapi.

Poseban oprez zahtijeva se tijekom uvođenja (ili promjene doziranja) istodobno korištenih sistemskih lijekova (neovisno o farmaceutskom obliku) koji mogu stupati u interakciju s alfa-adrenergičnim agonistima ili utjecati na njihovu aktivnost primjerice agonisti ili antagonisti adrenergičnih receptora (npr. izoprenalin, prazosin).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost primjene tijekom trudnoće u ljudi nije ustanovljena. U ispitivanjima na životinjama, brimonidin tartarat nije imao nikakve teratogene učinke. Kod kunića je brimonidin tartarat, u većim koncentracijama u plazmi nego što se postiže tijekom liječenja kod ljudi, uzrokovao povećan gubitak zametka prije implantacije i smanjenje postnatalnog rasta. Alphagan se smije upotrebljavati tijekom trudnoće samo ako je potencijalna korist za majku veća od potencijalnog rizika za plod. Za smanjenje sistemske apsorpcije vidjeti dio 4.2.

Dojenje

Nije poznato da li se brimonidin izlučuje u majčino mlijeko u ljudi. Kod štakora je dokazan u mlijeku tijekom dojenja. Alphagan kapi ne smiju se upotrebljavati u dojlja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Alphagan može izazvati umor i/ili omamljenost, što može smanjiti sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Alphagan može uzrokovati zamagljen i/ili abnormalan vid, što može smanjiti sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, osobito noću ili kada je smanjena svjetlost. Bolesnik mora pričekati da ti simptomi nestanu prije vožnje ili rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Najčešće zabilježene nuspojave su suhoća usta, okularna hiperemija i peckanje/bockanje, zapaženo kod 22% do 25% bolesnika. Obično su prolazne i nisu često takve težine koja zahtijeva prekid liječenja.

Simptomi okularnih alergijskih reakcija dogodili su se u 12,7% ispitanika (uzrokujući ukidanje lijeka u 11,5% ispitanika) u kliničkim ispitivanjima s nastupom između 3 i 9 mjeseci u većine bolesnika.

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Kako bi se klasificirala učestalost nuspojava koristi se sljedeća terminologija: *vrlo često* ($\geq 1/10$); *često* ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); *manje često* ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); *rijetko* ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); *vrlo rijetko* ($< 1/10\ 000$); *nepoznato* (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji imunološkog sustava

Manje često: sistemske alergijske reakcije

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: depresija

Vrlo rijetko: nesanica

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: glavobolja, omamljenost

Često: omaglica, poremećaj okusa

Vrlo rijetko: sinkopa

Poremećaji oka

Vrlo često:

- iritacija oka (hiperemija, peckanje i bockanje, svrbež, osjećaj stranog tijela u oku, konjunktivalni folikuli)
- zamagljen vid
- alergijski blefaritis, alergijski blefarokonjunktivitis, alergijski konjunktivitis, okularna alergijska reakcija i folikularni konjunktivitis

Često:

- lokalna iritacija (hiperemija i edem vjeđa, blefaritis, edem i sekrecija konjunktive, bol i suzenje oka)
- fotofobija
- kornealna erozija i obojenost
- suhoća oka
- bljedilo konjunktive
- abnormalan vid
- konjunktivitis

Vrlo rijetko:

- iritis
- mioza

Srčani poremećaji

Manje često: palpitacije/aritmije (uključujući bradikardiju i tahikardiju)

Krvožilni poremećaji

Vrlo rijetko: hipertenzija, hipotenzija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Često: simptomi u gornjim dišnim putovima

Manje često: suhoća nosne sluznice

Rijetko: dispneja

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: suhoća usta

Često: gastrointestinalni simptomi

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: umor

Često: astenija

Sljedeće nuspojave zabilježene su u kliničkoj praksi nakon stavljanja lijeka ALPHAGAN u promet. Obzirom da su prijavljene dobrovoljno od strane populacije nepoznate veličine, učestalost se ne može procijeniti.

Poremećaji oka

Nepoznato: iridociklitis (anteriorni uveitis), svrbež vjeđa

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: kožne reakcije uključujući eritem, edem lica, pruritus, osip i vazodilataciju

Pedijatrijska populacija

U slučajevima kad je brimonidin primjenjivan kao dio medicinskog liječenja kongenitalnog glaukoma, simptomi predoziranja brimonidinom kao što su gubitak svijesti, letargija, somnolencija, hipotenzija, hipotonija, bradikardija, hipotermija, cijanoza, bljedilo, depresija disanja i apneja zabilježeni su u novorođenčadi i dojenčadi koja su primala brimonidin (vidjeti dio 4.3.).

U tromjesečnom ispitivanju faze 3 u djece u dobi od 2 do 7 godina s glaukomom, nezadovoljavajuće kontroliranim beta blokatorima, zabilježena je visoka prevalencija somnolencije (55%) uz Alphagan kao dodatno liječenje.

U 8% djece somnolencija je bila teška, a u 13% je dovela do prestanka primjene lijeka Alphagan. Incidencija somnolencije smanjivala se s većom dobi djece, a najmanja je bila u djece stare 7 godina (25%), ali je na nju više utjecala tjelesna težina, pa je tako češća bila u djece tjelesne težine ≤ 20 kg (63%) u usporedbi s djecom tjelesne težine >20 kg (25%) (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Oftalmičko predoziranje (odrasli):

U takvim zaprimljenim slučajevima, prijavljeni događaji uglavnom su bili oni već navedeni kao nuspojave.

Sistemska predoziranje kao rezultat slučajna gutanja (odrasli):

Vrlo su ograničeni podaci o nehotičnom gutanju brimonidina u odraslih osoba. Jedini do sada prijavljen štetni događaj je hipotenzija. Prijavljen je kao hipotenzivna epizoda nakon koje je uslijedila povratna hipertenzija.

Liječenje peroralnog predoziranja uključuje potpurnu i simptomatsku terapiju; potrebno je bolesnikov dišni put održavati prohodnim.

U slučajevima predoziranja drugim alfa-2 agonistima peroralnim putem, zabilježeni su simptomi hipotenzije, astenije, povraćanja, letargije, sedacije, bradikardije, aritmija, mioze, apneje, hipotonije, hipotermije, depresije disanja i napadaja.

Pedijatrijska populacija

Zabilježene su ili objavljene ozbiljne nuspojave nakon nehotičnog gutanja Alphagan kapi u pedijatrijskih bolesnika. Javili su se simptomi depresije središnjeg živčanog sustava, tipična privremena koma ili niska razina svijesti, letargija, somnolencija, hipotonija, bradikardija, hipotermija, bljedilo, depresija disanja i apneja, koji su zahtijevali prijem u jedinicu intenzivne skrbi i prema potrebi intubaciju. U svim slučajevima došlo je do potpunog oporavka, obično unutar 6 do 24 sata.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: simpatomimetici za liječenje glaukoma, ATK oznaka: S01EA05

Brimonidin je agonist alfa-2-adrenergičnih receptora, koji je 1000 puta selektivniji za alfa-2-adrenoceptore nego za alfa-1-adrenoceptore.

Ta selektivnost omogućuje odsutnost midrijaze i odsutnost vazokonstrukcije u mikrocirkulaciji povezane s ljudskim retinalnim ksenograftima.

Lokalna primjena brimonidin tartarata smanjuje intraokularni tlak (IOP) u ljudi s minimalnim učinkom na kardiovaskularne ili pulmonalne parametre.

Dostupni su ograničeni podaci za bolesnike s bronhijalnom astmom, koji ne pokazuju nuspojave.

Alphagan ima brz nastup djelovanja, s vršnim okularnim hipotenzivnim učinkom dva sata nakon primjene. U dva jednogodišnja ispitivanja Alphagan je snizio intraokularni tlak za srednju vrijednost od oko 4 do 6 mmHg.

Fluorofotometrijska ispitivanja u životinja i ljudi upućuju na to da brimonidin tartarat ima dvostruki mehanizam djelovanja. Smatra se da Alphagan može sniziti intraokularni tlak reduciranjem stvaranja očne vodice i povećanjem uveoskleralnog otjecanja.

Klinička ispitivanja pokazuju da je Alphagan učinkovit u kombinaciji s lokalnim beta blokatorima. Kratkotrajna ispitivanja također ukazuju da Alphagan ima klinički značajni dodatni učinak u kombinaciji s travoprostom (6 tjedana) i latanoprostom (3 mjeseca).

5.2. Farmakokinetička svojstva

a) *Opće karakteristike*

Nakon okularne primjene 0,2 %-tne otopine dva puta dnevno tijekom 10 dana, koncentracije u plazmi bile su niske (srednja vrijednost C_{max} bila je 0,06 ng/ml). Nakon višekratne doze (dva puta dnevno tijekom 10 dana) dokazana je lagana akumulacija u krvi. Područje ispod krivulje koncentracija-vrijeme u plazmi dulje od 12 sati u stanju dinamičke ravnoteže (AUC_{0-12h}) bilo je 0,31 ng·hr/ml, u usporedbi sa 0,23 ng·hr/ml nakon prve doze. Srednja vrijednost prividnog poluvijeka kod ljudi u sistemskoj cirkulaciji bila je približno tri sata nakon lokalne primjene.

Vezanje brimonidina na proteine plazme nakon lokalne primjene kod ljudi iznosi približno 29%.

Brimonidin se reverzibilno veže na melanin u očnim tkivima, *in vitro* i *in vivo*. Nakon dvotjedne okularne primjene, koncentracije brimonidina u iris, cilijskom tijelu, chorioidei i retini bile su 3 do 17 puta veće nego one nakon jednokratne doze. U odsutnosti melanina nije zapažena akumulacija.

Značaj vezanja na melanin u ljudi nije jasan. Međutim, nije nađena značajna okularna nuspojava tijekom biomikroskopskog pregleda očiju kod bolesnika liječenih Alphagan kapima do jedne godine, niti je pronađena značajna okularna toksičnost u jednogodišnjem ispitivanju okularne sigurnosti u majmuna kojima je davana približno četverostruka preporučena doza brimonidin tartarata.

Nakon peroralne primjene kod ljudi, brimonidin se dobro apsorbira i brzo eliminira. Najveći dio primijenjene doze (oko 75%) izlučuje se u obliku metabolita u mokraći unutar pet dana. Nepromijenjeni lijek nije dokazan u mokraći. *In vitro* ispitivanja, u kojima je korištena životinjska i ljudska jetra, ukazuju da je metabolizam u velikoj mjeri posredovan aldehid oksidazom i citokromom

P450. Iz toga se može zaključiti da je sistemska eliminacija brimonidina primarno putem metabolizma jetre.

Kinetički profil: nakon jednokratne lokalne doze od 0,08%, 0,2% i 0,5% nije zabilježeno veće odstupanje od proporcionalnosti doze za plazmatski C_{max} i AUC.

b) *Karakteristike u bolesnika*

Karakteristike u starijih bolesnika: C_{max} , AUC i prividni poluvijek brimonidina su slični u starijih osoba (kod 65-godišnjih osoba ili starijih) nakon jednokratne doze u usporedbi s mlađim odraslim osobama, što upućuje na to da na sistemska apsorpciju i eliminaciju ne utječe starosna dob.

Prema podacima iz tromjesečnog kliničkog ispitivanja, koje je uključilo starije bolesnike, sistemska izloženost brimonidinu je bila vrlo niska.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

benzalkonijev klorid (konzervans)
poli(vinilni alkohol)
natrijev klorid
natrijev citrat, dihidrat
citratna kiselina hidrat
kloridna kiselina (za podešavanje pH) ili
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
pročišćena voda

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

U neotvorenoj bočici: 3 godine.
Nakon prvog otvaranja: 28 dana.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Bijela bočica s kapaljkom od polietilena niske gustoće s 35 µl vrhom. Zatvarač je obični polistirenski zatvarač s navojem.

Pakiranje sadrži jednu bočicu od 10 ml s 5 ml otopine.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie d.o.o.
Strojarska cesta 20
10 000 Zagreb
Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-063917030

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. studenog 2007.
Datum posljednje obnove odobrenja: 15. lipnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11/2022.