

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Alphagan[®], 2 mg/mL, kapi za oči, rastvor
INN: brimonidin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora sadrži 2,0 mg brimonidin-tartarata, što odgovara 1,3 mg brimonidina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: sadrži benzalkonijum-hlorid 0,05 mg/mL

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oči, rastvor.
Bistar, zelenkastožut do svetlo zelenkastožut rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Smanjenje povišenog intraokularnog pritiska (IOP) kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla ili okularnom hipertenzijom.

- Kao monoterapija kod pacijenata kod kojih je terapija lokalnim beta-blokatorima kontraindikovana.
- Kao dodatna terapija drugim lekovima za snižavanje intraokularnog pritiska kada primena jednog leka nije bila dovoljno efikasna (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Preporučeno doziranje kod odraslih osoba (uključujući i starije)

Preporučena doza je jedna kap leka Alphagan u obolelo oko (oči), dva puta dnevno, približno na 12 sati. Nije potrebno podešavanje doze kod starijih pacijenata.

Kao i kod ukapavanja bilo kojih drugih kapi za oči, u cilju smanjenja eventualne sistemske resorpcije, preporučuje se da se neposredno nakon ukapavanja pritisne prstom medijalni kantus (punktalna okluzija) u toku jednog minuta. Ovo je potrebno sprovesti neposredno nakon ukapavanja svake kapi.

Ako se koristi više od jednog oftalmološkog leka, lekovi se moraju ukapavati u razmaku od 5-15 minuta.

Upotreba kod oštećenja funkcije bubrega i jetre

Lek Alphagan nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nisu sprovedene kliničke studije za primenu leka kod adolescenata (uzrast od 12 do 17 godina).

Lek Alphagan se ne preporučuje kod dece ispod 12 godina i kontraindikovano je kod novorođenčadi i male dece (ispod 2 godine starosti) (videti odeljke 4.3, 4.4 i 4.9).

Poznato je da se ozbiljna neželjena dejstva mogu javiti kod novorođenčadi. Bezbednost i efikasnost leka Alphagan kod dece nije utvrđena.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka
- Novorođenčad i deca mlađa od 2 godine (videti odeljak 4.8.).
- Pacijenti koji uzimaju lekove iz grupe inhibitora monoaminooksidaze (MAO) kao i antidepresive koji utiču na noradrenergičku transmisiju (npr. triciklični antidepresivi i mianserin).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Decu uzrasta dve godine i stariju, posebno decu uzrasta od 2 do 7 godina i/ili decu telesne mase 20 kg i manje, treba lečiti s oprezom i pažljivo pratiti zbog visoke učestalosti i ozbiljnosti somnolencije (videti odeljak 4.8).

Neophodan je oprez u lečenju pacijenata sa teškim ili nestabilnim i nekontrolisanim kardiovaskularnim oboljenjima.

Kod nekih pacijenata (12,7 %) u toku kliničkih ispitivanja javila se očna alergijska reakcija na lek Alphagan (videti odeljak 4.8). Ukoliko se uoči alergijska reakcija, terapiju lekom Alphagan treba obustaviti.

Prijavljene su odložene očne reakcije preosetljivosti sa lekom Alphagan 0,2 %, a neke su bile povezane sa povećanjem intraokularnog pritiska.

Lek Alphagan treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa depresijom, cerebralnom ili koronarnom insuficijencijom, *Raynaud*-ovim fenomenom, ortostatskom hipotenzijom ili kod *thromboangiitis obliterans*.

Primena leka Alphagan nije ispitivana kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega; potreban je oprez prilikom lečenja ovih pacijenata.

Benzalkonijum-hlorid, konzervans u leku Alphagan može izazvati iritaciju očiju. Izbegavati kontakt sa mekim kontaktnim sočivima. Pre primene skinuti kontaktna sočiva i sačekati najmanje 15 minuta pre njihovog ponovnog stavljanja. Poznato je da menja boju mekih kontaktnih sočiva.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lek Alphagan je kontraindikovano kod pacijenata koji uzimaju lekove iz grupe inhibitora monoaminooksidaze (MAO) i kod pacijenata koji su na terapiji antidepresivima koji utiču na noradrenergičku transmisiju (npr. triciklični antidepresivi i mianserin) (videti odeljak 4.3).

Iako sa lekom Alphagan nisu sprovedena specifična ispitivanja interakcija sa drugim lekovima, treba razmotriti mogućnost aditivnog ili potencirajućeg dejstva sa depresorima CNS-a (alkohol, barbiturati, opijati, sedativi ili anestetici).

Nema dostupnih podataka o nivou cirkulišućih kateholamina nakon primene leka Alphagan. Međutim, potreban je oprez ukoliko se koriste lekovi koji mogu uticati na metabolizam i preuzimanje cirkulišućih amina npr. hlorpromazin, metilfenidat, rezerpin.

Posle primene leka Alphagan zabeleženo je klinički beznačajano sniženje krvnog pritiska kod nekih pacijenata. Oprez se savetuje kod istovremene primene lekova kao što su antihipertenzivi i/ili kardiotonični glikozidi sa lekom Alphagan.

Savetuje se oprez prilikom istovremenog uvođenja u terapiju (ili promene doze) leka sa sistemskim delovanjem (bez obzira na farmaceutski oblik), a koji može imati interakciju sa α -adrenergičkim agonistima ili interferirati sa njihovom aktivnošću npr. agonisti ili antagonisti adrenergičkih receptora npr. (izoprenalin, prazosin).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Bezbednost primene leka tokom trudnoće kod ljudi nije utvrđena. U studijama na životinjama, brimonidin-tartarat nije ispoljio teratogene efekte. Kod kunića, nivoi brimonidin-tartarata u plazmi, viši od onih koji se postižu tokom terapijske primene leka kod ljudi, izazvali su povećani preimplantacijski gubitak i usporen postnatalni rast. Lek Alphagan se može upotrebljavati tokom trudnoće samo ukoliko potencijalna korist od njegove primene za majku prevazilazi potencijalni rizik za plod.

Nije poznato da li se brimonidin izlučuje u mleko majke. Poznato je međutim da se brimonidin izlučuje u mleko ženke pacova tokom dojenja. Lek Alphagan ne treba koristiti u periodu dojenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Alphagan može prouzrokovati umor i/ili pospanost što može umanjiti sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama. Alphagan može izazvati zamagljen vid i/ili poremećaj vida, što može umanjiti sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama, naročito noću ili u uslovima smanjene osvetljenosti. Pacijent pre navedenih aktivnosti treba najpre da sačeka da se ovi simptomi potpuno povuku.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva su suvoća usta, hiperemija oka i pečenje/žarenje, i javljaju se kod 22% do 25% pacijenata. Obično su prolaznog karaktera i ozbiljnosti koja ne zahteva prekidanje terapije.

Simptomi okularne alergijske reakcije su se javili kod 12,7 % pacijenata (kod 11,5% pacijenata je prekinuta terapija) u kliničkim studijama, kod većine pacijenata, između trećeg i devetog meseca od početka terapije.

U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana opadajućim redom u pogledu ozbiljnosti. Klasifikacija učestalosti neželjenih dejstava izvršena je prema sledećoj terminologiji: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); veoma retka ($< 1/10000$), nepoznate učestalosti (ne može da se proceni na osnovu dostupnih podataka).

Kardiološki poremećaji

Povremena: palpitacije/aritmije (uključujući bradikardiju i tahikardiju)

Poremećaji nervnog sistema

Veoma česta: glavobolja, pospanost

Česta: ošamućenost, poremećaj čula ukusa

Veoma retka: sinkopa

Poremećaji oka

Veoma česta:

- iritacija oka (hiperemija, pečenje i žarenje, pruritus, osećaj stranog tela, konjuktivalni folikuli)
- zamagljen vid
- alergijski blefaritis, alergijski blefarokonjunktivitis, alergijski konjunktivitis, alergijska reakcija oka i folikularni konjunktivitis

Česta:

- lokalna iritacija (hiperemija i edem kapka, blefaritis, edem konjunktive sa sekrecijom, bol u oku i suženje)
- fotofobija
- erozija i prebojenost rožnjače
- suvoća očiju
- bledilo konjunktive
- abnormalni vid
- konjunktivitis

Veoma retka:

- iritis
- mioza

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Česta: simptomi na nivou gornjih delova respiratornog trakta

Povremena: nazalna suvoća

Retka: dispnea

Gastrointestinalni poremećaji

Veoma česta: suvoća usta

Česta: gastrointestinalni simptomi

Vaskularni poremećaji

Veoma retka: hipertenzija, hipotenzija

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Veoma česta: umor

Česta: astenija

Poremećaji imunskog sistema

Povremena: sistemske alergijske reakcije

Psihijatrijski poremećaji

Povremena: depresija

Veoma retka: insomnija

Sledeća neželjena dejstva su zabeležena u kliničkoj praksi tokom postmarketinške primene leka Alphagan. Kako je reč o dobrovoljnom prijavljivanju iz populacije nepoznate veličine, učestalost se ne može proceniti.

Nepoznata učestalost:

Poremećaji oka:

- iridiciklitis (prednji uveitis)
- svrab očnih kapaka

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- kožne reakcije koje uključuju eritem, edem lica, svrab, osip i vazodilataciju

U slučajevima u kojima je brimonidin primenjen kao deo lečenja kongenitalnog glaukoma, zabeleženi su simptomi predoziranja brimonidinom kao što je gubitak svesti, letargija, somnolencija, hipotenzija, hipotonija, bradikardija, hipotermija, cijanoza, bledilo, depresija disanja i apnea kod novorođenčadi i male dece u toku terapije brimonidinom (videti odeljak 4.3).

U tromesečnoj studiji faze III kod dece od 2-7 godina sa glaukomom, neodgovarajuće kontrolisanim beta-blokatorima, zabeležena je visoka prevalenca somnolencije (55 %) sa lekom Alphagan kao pomoćnom terapijom. Kod 8% dece simptomi su bili ozbiljni, a u 13 % slučajeva došlo je do prekida lečenja. Učestalost somnolencije je opadala sa povećanjem uzrasta dece i bila je najniža u grupi dece od 7 godina (25 %), ali se pojavljuje češće kod dece mase manje od 20 kg (63%) u poređenju sa decom čija je masa veća od 20 kg (25%) (videti odeljak 4.4).

Prijavljiivanje neželjenih reakcija

Prijavljiivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Oftalmičko predoziranje (odrasli):

Simptomi predoziranja nakon okularne primene kod odraslih bili su praćeni neželjenim reakcijama koje su već opisane (videti odeljak 4.8).

Sistemska predoziranje kao posledica slučajne ingestije (odrasli):

Podaci koji se odnose na sistemska predoziranje kao rezultat slučajne ingestije leka kod odraslih su vrlo ograničeni. Jedino neželjeno dejstvo koje je do sada zabeleženo bila je hipotenzija. Zabeleženo je da je epizoda hipotenzije bila praćena *rebound* hipertenzijom.

Lečenje oralnog predoziranja uključuje suportivne mere i simptomatsku terapiju; mora se održavati prohodnost disajnih puteva pacijenta.

Posle peroralnog predoziranja drugih alfa-2-agonista zabeleženi su sledeći simptomi: hipotenzija, astenija, povraćanje, letargija, sedacija, bradikardija, aritmija, mioza, apnea, hipotonija, hipotermija, respiratorna depresija i konvulzije.

Pedijatrijska populacija

Prijavljeni su slučajevi ozbiljnih neželjenih reakcija izazvanih nenamernom ingestijom leka Alphagan, kod dece.

Zabeleženi su simptomi depresije CNS, uobičajeno privremena koma ili nizak nivo svesti, letargija, pospanost, hipotonija, bradikardija, hipotermija, bledilo, respiratorna depresija i apnea što je sve zahtevalo prijem u intenzivnoj nezi sa intubacijom ukoliko je bilo potrebno. Svi slučajevi su rešeni potpunim oporavkom dece u roku od 6-24 sata.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji deluju na oko; adrenomimetici u terapiji glaukoma

ATC šifra: S01EA05

Brimonidin je agonista alfa-2-adrenergičkih receptora i preko 1000 puta je selektivniji za alfa-2 nego alfa-1-adrenergičke receptore.

Zahvaljujući ovoj selektivnosti tokom primene brimonidina ne dolazi do pojave midrijaze i vazokonstrukcije, povezane sa ksenograftovima u retini, u mikrocirkulaciji oka.

Lokalna primena brimonidin-tartarata u oko dovodi do sniženja intraokularnog pritiska (IOP) kod ljudi, sa minimalnim uticajem na kardiovaskularne i pulmonalne parametre.

Ograničeni podaci dostupni za pacijente sa bronhijalnom astmom ne ukazuju na neželjene reakcije.

Lek Alphagan ima brz početak delovanja, sa maksimalnim lokalnim hipotenzivnim efektom koji se uočava 2 sata posle primene. U dve jednogodišnje studije lek Alphagan je doveo do sniženja IOP u proseku za 4-6 mmHg.

Fluorometrijske studije na životinjama i ljudima pokazuju da brimonidin-tartarat ima dvostruki mehanizam delovanja. Smatra se da Alphagan snižava IOP tako što smanjuje stvaranje očne vodice i povećava uveoskleralno oticanje.

Kliničke studije su pokazale da je Alphagan efikasan u kombinaciji sa beta blokatorima za okularnu primenu. Kratkotrajne kliničke studije takođe pokazuju da Alphagan u kapima za oči ima klinički značajan aditivni efekat u kombinaciji sa travoprostom (6 nedelja) i latanoprostom (3 meseca).

5.2. Farmakokinetički podaci

a) Opšte karakteristike

Posle lokalne primene na oko 0,2 % rastvora brimonidin-tartarata dva puta dnevno tokom 10 dana, koncentracije brimonidina u plazmi su bile niske (prosečna vrednost C_{max} iznosi 0,06 nanograma/mL). Došlo je do blage akumulacije leka u krvi posle ponovljene primene (2 x dnevno 10 dana). Površina ispod krive koncentracije leka u krvi u funkciji vremena tokom 12 sati u ravnotežnom stanju (PIK_{0-12}) iznosila je 0,31 ngxh/mL u poređenju sa 0,23 ngxh/mL nakon prve doze. Prosečno poluvreme eliminacije leka iz sistemske cirkulacije bilo je oko 3 sata kod ljudi nakon lokalne primene.

Vezivanje brimonidina za proteine plazme posle lokalne primene na oko je oko 29%.

In vitro i *in vivo* ispitivanja pokazala su da se brimonidin reverzibilno vezuje za melanin u tkivima oka. Posle dve nedelje okularne primene brimonidina, koncentracije leka u irisu, cilijarnom telu, horoideji i retini bile su 3 do 17 puta više od onih koje su izmerene posle njegove jednokratne primene. U odsustvu melanina ne dolazi do akumulacije.

Još uvek nije poznat značaj vezivanja bromonidina za melanin kod ljudi. Međutim, nisu uočene značajne neželjene reakcije na oku tokom biomikroskopskih ispitivanja pacijenata koji su bili lečeni lekom Alphagan u vremenskom periodu od godinu dana. Takođe, nisu utvrđeni značajni toksični efekti na oku tokom jednogodišnje studije bezbednosti na majmunima koji su dobijali 4 x veće doze brimonidin-tartarata u odnosu na preporučene doze kod ljudi.

Posle oralne primene kod ljudi brimonidin se dobro resorbuje i brzo eliminiše. Veći deo primenjene doze (oko 75 %) izluči se urinom u obliku metabolita za 5 dana od primene leka. Nepromenjen lek nije uočen u

urinu. *In vitro* ispitivanja rađena na jetri životinja i ljudi ukazuju da se metabolizam brimonidina odvija većim delom posredstvom aldehid oksidaze i citohroma P450. Izgleda da je sistemska eliminacija brimonidina primarno posledica njegovog metabolizma u jetri.

Farmakokinetički profil

Nisu uočena veća odstupanja od dozne proporcionalnosti za vrednosti C_{max} i PIK nakon jedne lokalno primenjene doze od 0,08%, 0,2% i 0,5% brimonidina.

b) Karakteristike kod pacijenata

Karakteristike kod starijih pacijenata

Vrednosti C_{max} , PIK i poluvremena eliminacije nakon primene jedne doze brimonidina bile su slične kod starijih (65 godina i stariji) i mlađih odraslih osoba, što pokazuje da godine starosti ne utiču na sistemske resorpciju i eliminaciju bromonidina.

Podaci iz tromesečne kliničke studije na starijim pacijentima pokazuju da je sistemska izloženost bromonidinu bila niska.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Preklinički podaci dobijeni u konvencionalnim studijama bezbednosne farmakologije, toksičnosti pri ponovljenom doziranju, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti ne ukazuju na postojanje posebnih opasnosti za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Benzalkonijum-hlorid;
Polivinil-alkohol;
Natrijum-hlorid;
Natrijum-citrat, dihidrat;
Limunska kiselina, monohidrat;
Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH) ili
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH);
Voda, prečišćena.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 3 godine

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 28 dana

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je neprovidna, bela bočica od polietilena niske gustine sa kapaljkom sa 35 mikrolitarskim otvorom i zatvaračem od polistirena.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa kapljkom i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ALLERGAN D.O.O. BEOGRAD-SAVSKI VENAC,
Maglajska 24, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03580-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 28.09.2004.

Datum poslednje obnove dozvole: 10.07.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2020.