

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brimonidinetartraat Mylan 2 mg/ml, oogdruppels (oplossing)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bevat per ml oplossing 2 mg brimonidinetartraat, overeenkomend met 1,3 mg brimonidine.

Hulpstof met bekend effect: Benzalkoniumchloride 0,05 mg/ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing

Heldere, licht groen-gele oplossing, met een pH tussen 5.5-6.5 en osmolaliteit van 275-315 mOsm / kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Verlaging van de verhoogde intra-oculaire druk (IOD) in patiënten met open kamerhoek glaucoom of oculaire hypertensie.

- Als monotherapie in patiënten waarbij lokale betablokker therapie is gecontraïndiceerd.
- Als aanvullende therapie bij andere intra-oculaire druk verlagende medicatie wanneer de gewenste IOD niet bereikt wordt met monotherapie (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (met inbegrip van oudere patiënten)

De aanbevolen dosering is tweemaal daags één druppel brimonidinetartraat in het aangedane oog, met een tussenperiode van ongeveer 12 uur. Er is geen aangepaste dosering vereist voor oudere patiënten.

Patiënten met nier- en leverfunctiestoornissen

Brimonidine is niet onderzocht bij patiënten met een lever- of nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd bij adolescenten (12 tot 17 jaar).

Brimonidinetartraat wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen tot 12 jaar en is gecontraïndiceerd bij neonaten en jonge kinderen (jonger dan 2 jaar) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.9).

Het is bekend dat zich ernstige bijwerkingen kunnen voordoen in neonaten. De veiligheid en effectiviteit van brimonidinetartraat is niet vastgesteld bij kinderen.

Wijze van toediening

Voor gebruik in het oog.

Zoals voor alle oogdruppels geldt, kan door het dichtdrukken van de traanbuis, bij de binnenste ooghoek, gedurende 1 minuut, de systemische absorptie worden verminderd. Dit dient direct na het toedienen van iedere druppel gedaan te worden.

Als er meer dan één geneesmiddel voor in het oog wordt gebruikt, dan moeten de verschillende geneesmiddelen met een tussenperiode van 5-15 minuten worden gebruikt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Neonaten en kinderen (zie rubriek 4.8).
- Patiënten die een monoaminooxidase (MAO) -remmertherapie volgen en patiënten die antidepressiva gebruiken die de noradrenerge transmissie beïnvloeden (bv. tricyclische antidepressiva en mianserine).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pediatrische patiënten

Kinderen van 2 jaar en ouder, in het bijzonder die in de leeftijdscategorie van 2-7 jaar en/of < 20 kg wegen, moeten worden behandeld met voorzorg en nauwgezet gevolgd worden als gevolg van een hoge incidentie op somnolentie (zie rubriek 4.8).

Hart- en vaatziekte

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een ernstige of instabiele en ongecontroleerde cardiovasculaire aandoening.

Allergische reactie

Sommige patiënten (12,7%) in klinisch onderzoek ondervonden een oculaire allergische reactie door brimonidinetartraat (zie rubriek 4.8 voor meer informatie). Indien allergische reacties optreden moet de behandeling met brimonidinetartraat worden beëindigd.

Er zijn meldingen geweest van late oculaire overgevoelighedsreacties met brimonidinetartraat, die soms gepaard gingen met een stijging van de IOD.

Andere speciale patiëntpopulaties

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van brimonidinetartraat door patiënten die lijden aan een depressie, cerebrale of coronaire insufficiëntie, Raynaud-fenomeen, orthostatische hypotensie of thromboangiitis obliterans.

Patiënten met nier- en leverfunctiestoornissen Brimonidinetartraat is niet onderzocht bij patiënten met een lever- of nieraandoening; bij deze patiënten is voorzichtigheid geboden.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 0,05 mg benzalkoniumchloride in elke milliliter oogdruppeloplossing. Benzalkoniumchloride kan worden opgenomen door zachte contactlenzen en kan de kleur van de contactlenzen veranderen. U moet uw contactlenzen uit doen voordat u dit middel gebruikt en deze pas 15 minuten daarna weer indoen.

Benzalkoniumchloride kan ook oogirritatie veroorzaken, vooral als u droge ogen heeft of een aandoening van het hoornvlies (de doorzichtige voorste laag van het oog). Als u last krijgt van een abnormaal gevoel, steken of pijn in het oog na gebruik van dit geneesmiddel, neem dan contact op met uw arts.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Brimonidinetartraat is gecontra-indiceerd bij patiënten die worden behandeld met monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) of bij patiënten die antidepressiva krijgen die de

noradrenerge transmissie beïnvloeden (zoals tricyclische antidepressiva en mianserine), (zie rubriek 4.3).

Hoewel er in het geval van brimonidine geen specifiek onderzoek is verricht naar interacties met andere geneesmiddelen, dient rekening gehouden te worden met een additief of versterkend effect van CZS-dempende middelen (alcohol, barbituraten, opiaten, sedativa en anesthetica).

Er zijn geen gegevens bekend over de hoeveelheid catecholaminen in de bloedsomloop na toediening van brimonidine. Voorzichtigheid is echter geboden bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken die het metabolisme en de opname van aminen in de bloedsomloop beïnvloeden b.v. chloorpromazine, methylfenidaat en reserpine.

Bij sommige patiënten werd na gebruik van brimonidinetartraat een klinisch niet significante verlaging van de bloeddruk waargenomen. Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van brimonidinetartraat en geneesmiddelen zoals bloeddrukverlagende middelen en/of hartglycosiden.

Voorzichtigheid is geboden bij de aanvang van (of wijziging van de dosis van) een therapie met een systemisch werkend geneesmiddel (ongeacht de farmaceutische vorm) dat kan inwerken op α -adrenerge agonisten of hun werking kan belemmeren, d.w.z. agonisten of antagonistiseren van adrenerge receptor b.v. isoprenaline, prazosine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van het gebruik tijdens de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld. In dierproeven zijn geen teratogene effecten van brimonidinetartraat vastgesteld. In konijnen, bij plasmawaarden hoger dan die bereikt worden in mensen, is een vergroot preïmplantatie verlies en postnatale groeireductie opgetreden. Brimonidinetartraat moet alleen dan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien de voordelen voor de moeder groter zijn dan het mogelijk risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of brimonidinetartraat metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. De verbinding wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Brimonidinetartraat moet niet worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Brimonidinetartraat heeft een milde tot matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Brimonidinetartraat kan vermoeidheid en/of sufheid veroorzaken, waardoor het vermogen om machines te bedienen of de rijvaardigheid kan afnemen. Brimonidinetartraat kan wazig of abnormaal zien veroorzaken, waardoor het vermogen om te rijden of machines te bedienen kan verminderen, met name 's nachts of bij gedempt licht. De patiënt moet wachten tot deze symptomen verdwijnen alvorens een voertuig te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent gemelde bijwerkingen zijn: droge mond, oculaire hyperemie en brandend/ jeukend gevoel, voorkomend in 22 tot 25% van de patiënten. Deze zijn meestal van voorbijgaande aard en niet van een ernst dat de behandeling gestopt moet worden.

Symptomen van oculaire allergische reacties komen voor in 12,7% van de patiënten (veroorzaakt staken van de behandeling in 11,5% van de patiënten) in klinische studies en openbaren zich tussen 3 en 9 maanden in de meerderheid van de patiënten.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De volgende terminologie wordt gebruikt om het voorkomen van de bijwerkingen te classificeren:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);
Zeer zelden ($< 1/10.000$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: systemische allergische reacties

Psychische stoornissen

Soms: depressie

Zeer zelden: insomnie

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn
slaperigheid

Vaak: duizeligheid
abnormale smaak

Zeer zelden: syncope

Oogaandoeningen

Zeer vaak: - oogirritatie (hyperemie, branden, en jeuken, pruritus, vreemd lichaamsgevoel,
conjunctivale follikels)

- wazig zien

- allergische blefaritis, allergische blefaroconjunctivitis, allergische conjunctivitis,
oculaire allergische reactie en folliculaire conjunctivitis

Vaak: - lokale irritatie (ooglid hyperemie en oedeem, blefaritis, conjunctivaal oedeem en
afscheiding uit het oog, oogpijn en tranen)

- fotofobie

- erosie en verkleuring van het hoornvlies

- droge ogen

- bindvliesafscheiding

- abnormaal zicht

- conjunctivitis

Zeer zelden: - iritis

- miosis

Hartaandoeningen

Soms: palpitaties/aritmieën
(waaronder bradycardie en tachycardie)

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: hypertensie
hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: - ademhalingsproblemen

Soms: - droge neus

Zelden: - dyspneu

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: droge mond

Vaak: maagdarmbezwaren

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: moeheid
Vaak: asthenie

De volgende bijwerkingen werden gezien tijdens postmarketinggebruik van brimonidinetartraat in de klinische praktijk. Aangezien het gaat om vrijwillige meldingen uit een populatie van onbekende grootte, kan de frequentie niet worden geschat.

Niet bekend:

Oogaandoeningen

- iridocyclitis (uveïtis anterior)
- pruritus van het ooglid

Huid- en onderhuidaandoeningen

- Huidreacties waaronder erytheem, oedeem van het gezicht, pruritus, rash en vasodilatatie

Pediatrische patiënten

In gevallen waarbij brimonidinetartraat werd gebruikt als onderdeel van de behandeling van congenitaal glaucoom, zijn symptomen van brimonidinetartraat overdosering, zoals bewustzijnsverlies, lethargie, slaperigheid, hypotensie, hypotonie, bradycardie, hypothermie, cyanose, bleekheid, respiratoire depressie en apnoe gerapporteerd bij neonaten en kinderen (zie rubriek 4.3).

In een 3 maanden durende fase 3 studie bij kinderen van 2-7 jaar met glaucoom, die niet voldoende onder controle gebracht kon worden door bètablokkers, werd een hoge prevalentie van somnolentie (55%) gemeld met brimonidinetartraat als aanvullende behandeling. Bij 8% van de kinderen was dit ernstig en leidde dit, in 13% van de gevallen, tot het stoppen van de behandeling. De incidentie van somnolentie verminderde met het toenemen van de leeftijd, waarbij deze het laagst in de 7 jaar oude groep (25%) was, maar werd meer beïnvloed door het gewicht en kwam vaker voor bij kinderen die ≤ 20 kg wegen (63%) in vergelijking tot die >20 kg wegen (25%) (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Oftalmologische overdosering (volwassenen):

In de ontvangen meldingen waren de symptomen over het algemeen degene die al zijn vermeld als bijwerkingen.

Systemische overdosering door accidenteel inslikken (volwassenen):

De beschikbare gegevens over accidenteel inslikken van brimonidine bij volwassenen zijn zeer beperkt. De enige bijwerking die tot dusver werd gemeld is hypotensie. Volgens de melding werd de hypotensie gevolgd door een reactieve hypertensie.

Een orale overdosis wordt behandeld met ondersteunende en symptomatische maatregelen; de luchtwegen van de patiënt moeten worden opgehouden.

Het is bekend dat orale overdosering van andere alfa-2-agonisten kan leiden tot symptomen zoals hypotensie, asthenie, braken, lusteloosheid, sedatie, bradycardie, aritmie, miosis, apneu, hypotonie, hypothermie, ademhalingsdepressie en insulpen.

Pediatrische patiënten

Gevalen van ernstige bijwerkingen volgend op onopzettelijke inname van Alphagan door kinderen werden gepubliceerd of gerapporteerd aan Allergan. De patiënten vertoonden symptomen van depressie van het CZS, typisch tijdelijk coma of beperkt bewustzijn, lethargie, slaperigheid, hypotonie,

bradycardie, hypothermie, bleekheid, respiratoire depressie en apneu, en moesten worden opgenomen op intensieve zorg voor intubatie waar nodig. Alle patiënten herstelden volledig, gewoonlijk binnen 6-24 uur.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiglaucompreparaten – sympathicomimetica.
ATC code = S01EA 05.

Werkingsmechanisme

Brimonidine is een agonist voor alfa-2-adrenoreceptoren die 1000 keer selectiever is voor de alfa-2-adrenoreceptor dan voor de alfa-1-adrenoreceptor.

Deze selectiviteit heeft tot gevolg het uitblijven van mydriasis en de afwezigheid van vasoconstrictie in haarvaten verbonden aan humane netvliesplantaten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Lokale toediening van brimonidine verlaagt de intra-oculaire druk (IOD) bij mensen met een minimaal effect op de cardiovasculaire of pulmonaire parameters.

Beperkte gegevens wijzen er op dat er geen additionele bijwerkingen zijn voor patiënten met astma bronchiale.

Brimonidinetartraat heeft een snelle intredende werking, met een maximaal hypotensief effect in het oog twee uur na de dosering. Uit twee 1 jaar durende studies blijkt dat brimonidinetartraat de gemiddelde IOD waarde met ongeveer 4-6 mm Hg verlaagt.

Fluorofotometrisch onderzoek bij dieren en mensen wijst er op dat brimonidinetartraat een tweevoudige werking heeft. Men vermoedt dat brimonidinetartraat de IOD vermindert door de vorming van kamerwater terug te brengen en de uveosclerale uitstroom te verbeteren.

Klinische studies laten zien dat brimonidinetartraat effectief is in combinatie met lokale betablokkers. Kleinere onderzoeken suggereren bovendien dat brimonidinetartraat een klinisch relevant additief effect heeft in combinatie met travoprost (6 weken) en latanoprost (3 maanden).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij oculaire toediening van een 0,2% oplossing tweemaal daags gedurende 10 dagen zijn de plasmaconcentraties laag (gemiddelde C_{max} was 0,06 ng/ml).

Na meervoudige (dagelijks twee maal gedurende 10 dagen) toediening is er sprake van een lichte accumulatie in het bloed.

Na orale toediening aan de mens wordt brimonidinetartraat goed geabsorbeerd.

Distributie

De binding aan plasma-eiwit van brimonidine na lokale dosering is ongeveer 29%.

Zowel in vitro als in vivo bindt brimonidinetartraat in oculair weefsel reversibel aan melanine. Na toediening in het oog gedurende twee weken is de concentratie brimonidinetartraat in de iris, het corpus ciliare, de choroidea en de retina het 3- tot 17-voudige van de concentratie na een enkelvoudige dosering. Accumulatie treedt niet op bij de afwezigheid van melanine.

Voor de mens is de significantie van de binding aan melanine niet duidelijk. Geen significante oculaire bijwerkingen zijn gevonden bij biomicroscopisch onderzoek van de ogen van patiënten, die gedurende een periode tot één jaar zijn behandeld met brimonidine. Eveneens is er geen significante oculaire toxiciteit vastgesteld in een één jaar durende studie bij apen die vier keer de aanbevolen dosis brimonidinetartraat ontvingen.

Biotransformatie

In vitro studies met dierlijk en humaan leverweefsel indiceren dat het metabolisme hoofdzakelijk plaatsvindt via cytochroom P450 en via aldehydeoxidase. De systemische eliminatie lijkt dus primair hepatisch te verlopen.

Eliminatie

Na orale toediening in de mens, wordt brimonidinetartraat snel geëlimineerd. De gemiddelde schijnbare halfwaardetijd in de bloedsomloop was ongeveer 3 uur bij mensen na lokale toediening.

Het grootste gedeelte (ongeveer 75%) wordt binnen 5 dagen als metabolieten in de urine uitgescheiden; onveranderd brimonidine is niet in de urine aangetoond.

Kenmerkende eigenschappen bij oudere patiënten

De C_{max} , AUC en halfwaardetijd van brimonidinetartraat bij ouderen (proefpersonen 65 jaar en ouder) zijn na een enkelvoudige dosering vergelijkbaar met die van jonge volwassenen, waaruit blijkt dat de systemische opname en uitscheiding niet door leeftijd worden beïnvloed.

Uit gegevens van een 3 maanden durende studie, waarin oudere patiënten participeerden, blijkt dat de systemische blootstelling aan brimonidinetartraat laag is.

Lineariteit/non-lineariteit

Het gebied onder de plasmaconcentratie-tijd-curve bij meer dan 12 uur bij steady state (AUC_{0-12h}) was $0,31 \text{ ng}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, vergeleken met $0,23 \text{ ng}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ na de eerste dosis. Geen grote dosisafhankelijke afwijkingen voor plasma C_{max} en AUC werden waargenomen na een enkele topische dosering van 0,08%, 0,2% en 0,5%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeniteit en reproductie toxiciteit duiden niet op een speciaal risico bij mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchloride
Poly(vinyl)alcohol
Natriumchloride
Natriumcitraat
Citroenzuur monohydraat
Gezuiverd water
Zoutzuur, verdund (voor pH instelling)
Natriumhydroxide (voor pH instelling)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend: 3 jaar

Na eerste opening: 28 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml oplossing in een witte low density polyethyleen (LDPE) druppelflacons met een low densitiy polyethyleen (LDPE) druppelaar (ongeveer 35 microliter) en een high density polyethyleen (HDPE) dop.

Verpakkingsgroottes: 1x5 ml, 3x5 ml, 6x5 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 100260

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 11 augustus 2008

Datum van laatste hernieuwing: 9 juli 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 16 februari 2025