

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Brimonidine Stulln 2 mg/ml oogdruppels, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Eén ml oplossing bevat 2,0 mg brimonidinetartraat, equivalent aan 1,3 mg brimonidine.  
Eén druppel bevat 0,06-0,07 mg brimonidinetartraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oogdruppels, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik (oogdruppels).  
Heldere, licht groenachtig gele oplossing (pH 5,5-6,5, osmolaliteit 275-315 mOsm/kg).

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Verlaging van verhoogde intraoculaire druk (IOD) bij patiënten met openkamerhoekglaucoom of oculaire hypertensie.

- Als monotherapie bij patiënten bij wie behandeling met topische bètablokkers gecontra-indiceerd is.
- Als aanvullende behandeling bij andere oogdrukverlagende geneesmiddelen, wanneer de gewenste IOD niet wordt bereikt met monotherapie (zie rubriek 5.1).

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### Dosering

*Aanbevolen dosering bij volwassenen (inclusief ouderen)*

De aanbevolen dosering is één druppel Brimonidine Stulln in het aangedane oog of in de aangedane ogen, tweemaal per dag, met ongeveer 12 uur tussentijd. Er is geen dosisaanpassing nodig bij ouderen.

*Gebruik bij patiënten met nier- en leverinsufficiëntie*

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

*Pediatrische patiënten*

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

Brimonidine Stulln wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar en het is gecontra-indiceerd bij pasgeborenen en jonge kinderen (jonger dan 2 jaar) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.9). Het is bekend dat bij pasgeborenen ernstige bijwerkingen kunnen optreden. De veiligheid en werkzaamheid van Brimonidine Stulln bij kinderen van 2 tot 12 jaar zijn niet vastgesteld.

##### Wijze van toediening

Oculair gebruik.

Net als bij andere oogdruppels wordt aangeraden om de traanzak een minuut lang dicht te duwen ter hoogte van de mediale canthus (occlusie van het traanpunt), om eventuele systemische absorptie tegen te gaan. Dit moet onmiddellijk na de toediening van elke druppel worden gedaan. Dit kan leiden tot een afname van de systemische bijwerkingen en een toename van de lokale werking. Om besmetting van het oog of de oogdruppels te voorkomen mag de druppelaar niet in contact komen met enig oppervlak.

Wanneer meer dan één topisch oftalmologisch geneesmiddel wordt gebruikt, moeten de verschillende geneesmiddelen worden toegediend met 5 tot 15 minuten tussentijd.

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Pasgeborenen en jonge kinderen (jonger dan 2 jaar) (zie rubriek 4.8).
- Patiënten die worden behandeld met monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers) en patiënten die antidepressiva gebruiken die invloed hebben op de noradrenerge transmissie (bijvoorbeeld tricyclische antidepressiva en mianserine).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Hartaandoeningen

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met ernstige of onstabiele en ongecontroleerde cardiovasculaire aandoeningen.

##### Oogaandoeningen

Sommige patiënten (12,7%) vertoonden in klinische onderzoeken een oogreactie van het allergische type bij behandeling met brimonidine oogdruppels in een geconserveerde formulering voor meervoudige toediening (zie rubriek 4.8 voor meer informatie). Wanneer een allergische reactie optreedt, moet de behandeling met Brimonidine Stulln worden gestopt.

Er zijn meldingen geweest van vertraagde oculaire overgevoeligheidsreacties met brimonidine oogdruppels in een geconserveerde formulering voor meervoudige toediening, die soms gepaard gingen met een stijging van de IOD.

##### Bloedvataandoeningen

Voorzichtigheid is geboden met het gebruik van Brimonidine Stulln bij patiënten die lijden aan depressie, cerebrale of coronaire insufficiëntie, fenomeen van Raynaud, orthostatische hypotensie of tromboangiitis obliterans.

##### Lever- en nierinsufficiëntie

Brimonidine Stulln is niet bestudeerd bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie; voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van deze patiënten.

##### Pediatrische patiënten

Kinderen van 2 jaar en ouder, in het bijzonder tussen 2 en 7 jaar en/of met een gewicht  $\leq 20$  kg, moeten met voorzichtigheid worden behandeld en zeer goed worden bewaakt vanwege de hoge incidentie en ernst van slaperigheid (zie rubriek 4.8).

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Brimonidine Stulln is gecontra-indiceerd bij patiënten die worden behandeld met monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers) en bij patiënten die antidepressiva gebruiken die de noradrenerge transmissie beïnvloeden (zoals tricyclische antidepressiva en mianserine), (zie rubriek 4.3).

Hoewel er geen specifiek onderzoek naar interacties is uitgevoerd met brimonidine moet de mogelijkheid van een additief of potentiërend effect met geneesmiddelen die het CZS onderdrukken (alcohol, barbituraten, opiaten, sedativa of anesthetica) overwogen worden.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de concentratie van circulerende catecholamines na toediening van brimonidine-bevattende oogdruppels. Voorzichtigheid is echter geboden bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen zoals chloorpromazine, methyfenidaat en reserpine, die het metabolisme en de opname van circulerende amines kunnen beïnvloeden.

Na toediening van brimonidine-bevattende oogdruppels werden klinisch niet-significante dalingen van de bloeddruk waargenomen bij sommige patiënten. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen zoals antihypertensiva en/of cardiale glycosiden en Brimonidine Stulln.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig opstarten (of veranderen van de dosis) van een systemisch geneesmiddel (onafhankelijk van de farmaceutische vorm) dat een interactie kan vertonen met  $\alpha$ -adrenerge agonisten of invloed kan hebben op hun activiteit, dat wil zeggen agonisten of antagonisten van de adrenerge receptor (zoals isoprenaline, prazosine).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

De veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld. In dieronderzoek veroorzaakte brimonidinetartraat geen teratogene effecten. Bij konijnen veroorzaakte brimonidinetartraat, bij plasmaconcentraties die hoger waren dan worden bereikt bij de behandeling van mensen, een toename van pre-implantatieverlies en postnatale groeireductie. Brimonidine Stulln mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt wanneer de mogelijke voordelen voor de moeder groter zijn dan de mogelijke risico's voor de foetus. Om de systemische absorptie te verminderen, zie rubriek 4.2.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of brimonidine in de moedermelk wordt uitgescheiden. De stof wordt uitgescheiden in de melk van de zogende rat. Brimonidine Stulln mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

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

Brimonidine Stulln kan vermoeidheid en/of slaperigheid veroorzaken en dit kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen negatief beïnvloeden. Brimonidine Stulln kan wazig en/of abnormaal zicht veroorzaken en dit kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen negatief beïnvloeden, in het bijzonder 's nachts of bij beperkt licht. De patiënt moet wachten tot deze symptomen zijn verdwenen alvorens een voertuig te besturen of machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het vaakst gemeld worden bij geconserveerde brimonidine-bevattende oogdruppels zijn een droge mond, oculaire hyperemie en een branderig of prikkend gevoel. Deze bijwerkingen komen voor bij 22 tot 25% van de patiënten. Ze zijn meestal van voorbijgaande aard en vaak niet zo ernstig dat de behandeling moet worden gestopt.

Bij geconserveerde brimonidine-bevattende oogdruppels kwamen symptomen van allergische oogreacties voor bij 12,7% van de patiënten (11,5% van de patiënten stopten hierdoor) in klinische onderzoeken. Bij de meeste patiënten begon deze reactie binnen 3 en 9 maanden na aanvang van de behandeling.

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

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor geconserveerde brimonidine-bevattende oogdruppels en kunnen ook optreden met Brimonidine Stulln dat geen conserveermiddel bevat.

<i>Hartaandoeningen</i>	
Soms:	palpitaties/aritmie (met inbegrip van bradycardie en tachycardie)
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak:	hoofdpijn, suf voelen
Vaak:	duizeligheid, smaak abnormaal
Zeer zelden:	syncope
<i>Oogaandoeningen</i>	
Zeer vaak:	<ul style="list-style-type: none"><li>- oogirritatie (hyperemie, branderig en prikkelend gevoel, pruritus, vreemdlichaamgevoel, conjunctivale follikels)</li><li>- wazig zien</li><li>- allergische blefaritis, allergische blefaroconjunctivitis, allergische conjunctivitis, oculaire allergische reactie en folliculaire conjunctivitis</li></ul>
Vaak:	<ul style="list-style-type: none"><li>- lokale irritatie (ooglidhyperemie en ooglidoedeem, blefaritis, conjunctivaal oedeem en conjunctiva-afscheiding, oculaire pijn en tranende ogen)</li><li>- fotofobie</li><li>- cornea-erosie en hoornvlieskleuring</li><li>- droge ogen</li><li>- conjunctivale verbleking</li><li>- afwijkend gezichtsvermogen</li><li>- conjunctivitis</li></ul>
Zeer zelden:	<ul style="list-style-type: none"><li>- iritis</li><li>- miosis</li></ul>
Niet bekend*	<ul style="list-style-type: none"><li>- iridocyclitis (anterieure uveïtis)</li><li>- ooglidjeuk</li></ul>
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Vaak:	bovensteluchtwegsymptomen
Soms:	nasale droogheid
Zelden:	dyspneu
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak:	orale droogheid
Vaak:	maag-darmstelselsymptomen
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Zeer zelden:	hypertensie, hypotensie
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Niet bekend*	Huidreacties waaronder erytheem, gezichtsoedeem, pruritus, rash en vasodilatatie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Zeer vaak:	vermoeidheid
Vaak:	asthenie
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Soms:	systemische allergische reacties
<i>Psychische stoornissen</i>	
Soms:	depressie
Zeer zelden:	slapeloosheid

\* Deze bijwerkingen werden gezien tijdens postmarketinggebruik van geconserveerde brimonidine-bevattende oogdruppels in de klinische praktijk. Aangezien het gaat om vrijwillige meldingen uit een populatie van onbekende grootte, kan de frequentie niet worden geschat.

In gevallen waarbij brimonidine werd gebruikt als onderdeel van de behandeling van congenitaal glaucoom, zijn er bij pasgeborenen en jonge kinderen symptomen van overdosering met brimonidine gerapporteerd, zoals bewustzijnsverlies, lethargie, somnolentie, hypotensie, hypotonie, bradycardie, hypothermie, cyanose, bleekheid, respiratoire depressie en apneu (zie rubriek 4.3).

In een 3 maanden durend fase III onderzoek bij kinderen van 2 tot 7 jaar met een glaucoom dat onvoldoende onder controle gebracht kon worden met bètablokkers, werd met gebruik van brimonidine in een geconserveerde formulering voor meervoudige toediening als aanvullende behandeling een hoge prevalentie gemeld van somnolentie (55%). Bij 8% van de kinderen was dit ernstig en in 13% van de gevallen gaf het aanleiding de behandeling te staken. De incidentie van somnolentie verminderde met het toenemen van de leeftijd, waarbij deze het laagst was in de groep van 7-jarigen (25%). De incidentie werd echter meer bepaald door het gewicht; in vergelijking met kinderen met een gewicht  $\leq 20$  kg (63%) trad het vaker op dan bij kinderen met een gewicht  $> 20$  kg (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](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

#### Oftalmologische overdosering (volwassenen):

In de ontvangen meldingen kwamen de gerapporteerde gevallen over het algemeen overeen met de al vermelde bijwerkingen.

#### Systemische overdosering door accidenteel inslikken (volwassenen):

Beschikbare gegevens over accidentele inname van brimonidine door 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, lethargie, sedatie, bradycardie, aritmie, miosis, apneu, hypotonie, hypothermie, ademhalingsdepressie en insulden.

#### Pediatrische patiënten

Gevallen van ernstige bijwerkingen volgend op onopzettelijke inname van geconserveerde brimonidine oogdruppels door kinderen werden gepubliceerd of gerapporteerd. De patiënten vertoonden symptomen van depressie van het CZS gekenmerkt door tijdelijk coma of beperkt bewustzijn, lethargie, slaperigheid, hypotonie, bradycardie, hypothermie, bleekheid, respiratoire depressie en apneu. Zij moesten opgenomen worden op de intensivereafdeling, waar nodig met intubatie. Alle patiënten herstelden volledig, gewoonlijk binnen 6-24 uur.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Oftalmologica, Sympathomimetica voor de behandeling van glaucoom, ATC-code: S01EA 05.

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

Deze selectiviteit leidt tot het uitblijven van mydriase en de afwezigheid van vasoconstrictie in de haarvaten verbonden met humane retinale xenotransplantatie.

Topicale toediening van brimonidinetartraat verlaagt bij mensen de intraoculaire druk (IOD) en heeft een minimaal effect op de cardiovasculaire of pulmonaire parameters.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met bronchiaal astma en hieruit blijken geen bijwerkingen.

Brimonidine heeft een snel intredende werking waarbij twee uur na toediening van een geconserveerde brimonidine formulering het maximaal hypotensieve effect in het oog wordt bereikt. Uit twee 1 jaar durende onderzoeken blijkt dat een geconserveerde brimonidine oogdruppeloplossing de gemiddelde IOD-waarde met ongeveer 4-6 mmHG verlaagt.

Fluorofotometrisch onderzoek bij dieren en mensen wijst erop dat brimonidinetartraat een tweevoudige werking heeft. Men vermoedt dat brimonidine de IOD verlaagt door de vorming van kamerwater te remmen en de uveosclerale uitstroom te verbeteren.

Klinische onderzoeken tonen aan dat brimonidine effectief is in combinatie met topische bètablokkers. Kortere onderzoeken suggereren bovendien dat brimonidine in combinatie met travoprost (6 weken) en latanoprost (3 maanden) een klinisch relevant additief effect heeft.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Algemene eigenschappen

Bij oculaire toediening tweemaal daags gedurende 10 dagen van een geconserveerde 0,2% brimonidinetartraat oogdruppeloplossing, waren de plasmaconcentraties laag (gemiddelde  $C_{max}$  was 0,06 ng/ml). Er was sprake van een lichte accumulatie in het bloed na meervoudige toediening (tweemaal daags gedurende 10 dagen). Het gebied onder de plasmaconcentratie-tijd-curve na meer dan 12 uur bij steady state ( $AUC_{0-12u}$ ) was 0,31 ng·u/ml, vergeleken met 0,23 ng·u/ml na de eerste dosis. De gemiddelde schijnbare halfwaardetijd in de systemische circulatie was na topische toediening bij mensen ongeveer 3 uur.

De binding aan humane plasma-eiwitten bedraagt bij topische toediening van brimonidine ongeveer 29%.

Zowel *in-vitro* als *in-vivo* wordt brimonidine in oculaire weefsels reversibel aan melanine gebonden. Na oculaire toediening gedurende twee weken is de concentratie brimonidine in de iris, het corpus ciliare en de choroid-retina het 3 tot 17-voudige van de concentratie na enkelvoudige dosering. Bij afwezigheid van melanine treedt geen accumulatie op.

De significantie van humane melaninebinding is niet duidelijk. Bij biomicroscopisch onderzoek van de ogen van patiënten die gedurende maximaal één jaar behandeld waren met geconserveerde brimonidine oogdruppels, zijn echter geen significante oculaire bijwerkingen gevonden. Evenmin is er een significante oculaire toxiciteit vastgesteld tijdens een 1 jaar durend oculair veiligheidsonderzoek bij apen die viermaal de aanbevolen dosis brimonidinetartraat kregen.

Na orale toediening bij de mens wordt brimonidine goed geabsorbeerd en snel geëlimineerd. Het grootste gedeelte van de dosis (ongeveer 75%) werd binnen vijf dagen als metabolieten in de urine uitgescheiden; in de urine werd geen onveranderd geneesmiddel aangetoond. *In-vitro* onderzoeken met dierlijk en humaan leverweefsel wijzen erop het metabolisme hoofdzakelijk verloopt via

aldehydeoxidase en cytochroom P450. Derhalve lijkt systemische eliminatie primair via hepatisch metabolisme te verlopen.

Kinetisch profiel:

Na enkelvoudige topicale toediening van 0,08%, 0,2% en 0,5% werden met de geconserveerde formulering geen grote afwijkingen gezien van de dosisproportionaliteit voor de plasma- $C_{max}$  en AUC.

#### Kenmerkende eigenschappen bij patiënten

*Kenmerkende eigenschappen bij oudere patiënten:*

De  $C_{max}$ , AUC, en schijnbare halfwaardetijd van brimonidine bij ouderen (proefpersonen van 65 jaar en ouder) zijn na enkelvoudige toediening vergelijkbaar met die van jongvolwassenen, wat aangeeft dat de systemische opname en eliminatie niet beïnvloed wordt door leeftijd.

Op basis van gegevens uit een drie maanden durend klinisch onderzoek, dat tevens oudere patiënten omvatte, was de systemische blootstelling aan brimonidine zeer laag.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogene potentieel en reproductietoxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Polyvinylalcohol  
Natriumchloride  
Natriumcitraat  
Citraanzuurmonohydraat  
Zoutzuur (voor pH-instelling) of  
Natriumhydroxide (voor pH-instelling)  
Water voor injectie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

Na opening van de aluminium sachet niet langer dan 3 maanden gebruiken.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De inhoud van een verpakking voor éénmalig gebruik is bestemd om na het openen onmiddellijk te worden gebruikt.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies**

Brimonidine Stulln is afgevuld in transparante verpakkingen voor éénmalig gebruik van lage-dichtheid polyethyleen (LDPE). Twee strips van 5 verpakkingen voor éénmalig gebruik zijn samen verpakt in een sachet van gelamineerd aluminiumfolie.

Verpakkingen met 10, 20, 30, 50, 60, 100 of 120 verpakkingen voor éénmalig gebruik met elk 0,35 ml oplossing.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Pharma Stulln GmbH  
Werksstrasse 3  
92551 Stulln  
Duitsland

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

RVG 120011

#### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 januari 2019

Datum van laatste verlenging: 18 april 2023

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.6, 9: 28 juli 2023