

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BRIMODROP 2 mg/ml collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un millilitre de solution contient 2,0 mg de tartrate de brimonidine équivalent à 1,3 mg de brimonidine.

Excipients à effet notable : chlorure de benzalkonium (0,050 mg/ml)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

Solution claire, jaune verdâtre à jaune verdâtre clair.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Réduction de la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

- En monothérapie chez les patients présentant une contre-indication aux bêtabloquants à usage local
- En association à d'autres traitements diminuant la pression intraoculaire dans le cas où une monothérapie ne permet pas d'atteindre la PIO cible (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie recommandée chez l'adulte (y compris les personnes âgées)

La dose recommandée est d'une goutte de BRIMODROP dans l'œil ou les yeux affectés deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour l'utilisation chez les patients âgés.

Comme pour tout collyre, afin de réduire une éventuelle absorption systémique, il est recommandé de comprimer le sac lacrymal au niveau du canthus médial (point d'occlusion) pendant une minute. Ceci doit être effectué immédiatement après l'instillation de chaque goutte.

En cas d'instillation de plusieurs produits ophtalmiques à usage local, les différents médicaments doivent être instillés à 5-15 minutes d'intervalle.

Utilisation en cas d'insuffisance rénale et hépatique

BRIMODROP n'a pas été étudiée chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les adolescents (12 à 17 ans).

L'utilisation de la BRIMODROP n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans et est contre-indiquée chez les nouveau-nés et les nourrissons (moins de 2 ans) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.9). On sait que des effets indésirables graves peuvent survenir chez les nouveau-nés.

L'innocuité et l'efficacité de BRIMODROP n'ont pas été établies chez les enfants.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Nouveau-nés et nourrissons (voir rubrique 4.8).
- Patients recevant un traitement inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO) et patients sous antidépresseurs affectant la transmission noradrénergique (par exemple, antidépresseurs tricycliques et miansérine).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La prudence s'impose lors du traitement de patients atteints d'une maladie cardiovasculaire grave ou instable et non maîtrisée.

Lors des essais cliniques, quelques patients (12,7 %) ont présenté une réaction de type allergique oculaire avec la brimonidine (voir rubrique 4.8). En cas de réaction allergique, le traitement avec BRIMODROP doit être arrêté.

Des réactions d'hypersensibilité oculaire retardée ont été signalées avec la brimonidine à 0,2 %, certaines étant associées à une augmentation de la PIO.

BRIMODROP doit être utilisée avec précaution chez les patients souffrant de dépression, d'insuffisance cérébrale ou coronarienne, du phénomène de Raynaud, d'hypotension orthostatique ou de thromboangéite oblitérante.

BRIMODROP n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale; il faut faire preuve de prudence dans le traitement de ces patients.

BRIMODROP contient un agent conservateur, le chlorure de benzalkonium, qui peut provoquer une irritation des yeux. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. Le chlorure de benzalkonium peut être absorbé par les lentilles de contact souples et changer leur couleur. Le chlorure de benzalkonium est connu pour provoquer une irritation des yeux, des symptômes du syndrome de l'œil sec et peut affecter le film lacrymal et la surface de la cornée. Il doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'œil sec et ceux présentant un risque d'endommagement de la cornée.

Population pédiatrique

Les enfants âgés de 2 ans et plus, en particulier ceux âgés de 2 à 7 ans et/ou de poids inférieur ou égale à 20 kg, doivent être traités avec précaution et étroitement surveillés en raison de l'incidence élevée et de la sévérité de la somnolence (voir rubrique 4.8).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La brimonidine est contre-indiquée chez les patients recevant un traitement par inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO) et chez les patients sous antidépresseurs affectant la transmission noradrénergique (par exemple antidépresseurs tricycliques et miansérine) (voir rubrique 4.3).

Bien qu'aucune étude spécifique sur les interactions médicamenteuses n'ait été menée avec la brimonidine, la possibilité d'un effet additif ou potentialisateur avec les dépresseurs du système nerveux central (SNC) (alcool, barbituriques, opiacés, sédatifs ou anesthésiques) doit être envisagée.

Aucune donnée sur le taux de catécholamines circulantes après administration de la brimonidine n'est disponible. La prudence est toutefois recommandée chez les patients prenant des médicaments susceptibles d'affecter le métabolisme et l'absorption des amines circulantes, par exemple chlorpromazine, méthylphénidate, réserpine.

Après l'instillation de brimonidine, des diminutions cliniquement non significatives de la tension artérielle ont été notées chez certains patients. La prudence est recommandée lors de la prise concomitante de médicaments tels que les antihypertenseurs et/ou les glycosides cardiotoniques avec BRIMODROP.

La prudence est recommandée lors de l'initiation (ou de la modification de la dose) d'un agent systémique concomitant (quelle que soit la forme pharmaceutique) qui peut interagir avec les agonistes α -adrénergiques ou interférer avec leur activité, tels que les agonistes ou les antagonistes des récepteurs adrénergiques, par exemple (isoprénaline, prazosine).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité d'utilisation pendant la grossesse humaine n'a pas été établie. Dans les études animales, le tartrate de brimonidine n'a provoqué aucun effet tératogène. Chez le lapin, le tartrate de brimonidine, à des concentrations plasmatiques supérieures à celles obtenues lors du traitement chez l'homme, a provoqué des pertes plus importantes lors de la période de pré-implantation et une réduction de la croissance postnatale. La brimonidine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Il n'a pas été établi si la brimonidine est excrétée dans le lait de la femme. Le produit est excrété dans le lait des rates allaitantes. BRIMODROP ne doit pas être utilisée par les femmes qui allaitent des nourrissons.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

BRIMODROP peut provoquer de la fatigue et/ou de la somnolence, ce qui peut altérer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. BRIMODROP peut provoquer une vision floue et/ou anormale, ce qui peut altérer la capacité à conduire ou à utiliser des machines, en particulier la nuit ou dans des conditions d'éclairage réduit. Le patient doit attendre la disparition de ces symptômes avant de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la sécheresse buccale, l'hyperémie oculaire et les sensations de brûlure/piqûre, tous survenant chez 22 à 25 % des patients. Ils sont généralement transitoires et rarement d'une gravité nécessitant l'arrêt du traitement.

Des symptômes de réactions allergiques oculaires sont survenus chez 12,7 % des sujets (provoquant un sevrage chez 11,5 % des sujets) dans les essais cliniques avec un début entre 3 et 9 mois chez la majorité des patients.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les terminologies suivantes ont été utilisées pour classer la survenue d'effets indésirables: Très fréquent (>1/10) ; Fréquent (>1/100 à <1/10) ; Peu fréquent (>1/1 000 à <1/100) ; Rares (>1/10 000 à <1/1 000) ; Très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Troubles cardiaques

Peu fréquent : palpitations/arythmies (y compris bradycardie et tachycardie)

Troubles du système nerveux

Très fréquent : maux de tête, somnolence

Fréquent : étourdissements, goût anormal

Très rare : syncope

Troubles oculaires

Très fréquent:

- irritation oculaire (hyperémie, brûlures et picotements, prurit, sensation de corps étranger, follicules conjonctivaux)
- vision trouble
- blépharite allergique, blépharoconjonctivite allergique, conjonctivite allergique, réaction allergique oculaire et conjonctivite folliculaire

Fréquent:

- irritation locale (hyperémie et œdème des paupières, blépharite, œdème et écoulement conjonctival, douleur et larmoiement oculaires)
- photophobie
- érosion et coloration de la cornée
- sécheresse oculaire
- blanchiment conjonctival
- vision anormale

- conjonctivite

Très rare:

- iritis
- myosis

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquent : symptômes des voies respiratoires supérieures

Peu fréquent : sécheresse nasale

Rare : dyspnée

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquent : sécheresse buccale

Fréquent : symptômes gastro-intestinaux

Troubles vasculaires

Très rare : hypertension, hypotension

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : fatigue

Fréquent : asthénie

Troubles du système immunitaire

Peu fréquent : réactions allergiques systémiques

Troubles psychiatriques

Peu fréquent : dépression

Très rare : insomnie

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation de la brimonidine. Sachant qu'ils ont été rapportés sur la base des notifications spontanées, une estimation de leur fréquence n'a pu être effectuée

Fréquence indéterminée

Troubles oculaires

- iridocyclite (uvéite antérieure)
- prurit des paupières

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Réaction cutanée incluant érythème, œdème de la face, prurit, rash et vasodilatation

Population pédiatrique

Dans les cas où la brimonidine a été utilisée dans le cadre du traitement médical d'un glaucome congénital, des symptômes de surdosage à la brimonidine tels que perte de conscience, léthargie, somnolence, hypotension, hypotonie, bradycardie, hypothermie, cyanose, pâleur, dépression respiratoire et apnée ont été signalés chez les nouveau-nés et les nourrissons ayant reçu de la brimonidine (voir rubrique 4.3).

Dans une étude de phase III d'une durée de 3 mois, chez des enfants âgés de 2 à 7 ans, présentant un glaucome non contrôlé sous bêtabloquants, une prévalence importante (55 %) de somnolence a été rapportée avec ALPHAGAN utilisé en association. Chez 8 % des enfants, celle-ci était sévère et a conduit à un arrêt du traitement dans 13 % des cas. L'incidence de la somnolence a diminué avec l'augmentation de l'âge, en étant minimale dans le groupe de sujets âgés de 7 ans (25 %) mais elle était plus liée au poids, apparaissant plus fréquemment chez les enfants d'un poids inférieur ou égal à 20 kg (63 %) que chez ceux d'un poids supérieur à 20 kg (25 %) (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Il est demandé aux professionnels de santé de déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

4.9 Surdosage

Surdosage ophtalmique (Adultes) :

Dans les cas reçus, les événements rapportés étaient généralement ceux déjà répertoriés comme effets indésirables.

Surdosage systémique résultant d'une ingestion accidentelle (Adultes) :

Il existe très peu d'informations concernant l'ingestion accidentelle de brimonidine chez les adultes. Le seul événement indésirable rapporté à ce jour est l'hypotension. Il a été rapporté que l'épisode hypotenseur était suivi d'une hypertension de rebond.

Le traitement d'un surdosage par voie orale repose sur des mesures symptomatiques et de support. Les voies respiratoires doivent être surveillées.

Les cas rapportés de surdosage oral avec d'autres alpha-2-stimulants ont été associés aux symptômes suivants : hypotension, asthénie, vomissements, léthargie, sédation, bradycardie, arythmies, myosis, apnée, hypotonie, hypothermie, dépression respiratoire et convulsions.

Population pédiatrique

Des notifications d'effets indésirables graves consécutifs à l'ingestion accidentelle de brimonidine par des enfants ont été publiées ou rapportés. Les sujets ont présenté des symptômes de dépression du SNC, généralement un coma temporaire ou un faible niveau de conscience, une léthargie, une somnolence, une hypotonie, une bradycardie, une hypothermie, une pâleur, une dépression respiratoire et une apnée, et ont dû être admis en soins intensifs avec intubation si indiqué. Un rétablissement complet a été rapporté chez tous les sujets, en général dans les 6 à 24 heures.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Sympathomimétiques dans le traitement du glaucome,
Code ATC = S01EA 05.

La brimonidine est un agoniste des récepteurs alpha-2 adrénergiques 1000 fois plus sélectif pour les récepteurs alpha-2 adrénergiques que pour les récepteurs alpha-1 adrénergiques. Cette sélectivité se traduit par l'absence de mydriase et l'absence de vasoconstriction dans les microvaisseaux associés aux xénotreffes rétinienne humaines.

L'administration topique de tartrate de brimonidine diminue la pression intraoculaire (PIO) chez l'homme avec un effet minimal sur les paramètres cardiovasculaires ou pulmonaires.

Des données limitées sont disponibles pour les patients souffrant d'asthme bronchique ne montrant aucun effet indésirable.

La brimonidine a un délai d'action rapide, avec un effet hypotenseur oculaire maximal observé deux heures après l'administration. Dans deux études cliniques d'un an, la brimonidine a abaissé la PIO de valeurs moyennes d'environ 4 à 6 mmHg.

Des études fluorophotométriques menées chez l'animal et l'homme suggèrent que le tartrate de brimonidine a un double mécanisme d'action. On pense que la brimonidine peut abaisser la PIO en réduisant la formation d'humeur aqueuse et en améliorant l'écoulement uvéocléral.

Les essais cliniques montrent que la brimonidine est efficace en association avec des bêta-bloquants topiques. Des études à plus court terme suggèrent également que la brimonidine a un effet additionnel cliniquement significatif sur la baisse de PIO en association avec le travoprost (6 semaines) et le latanoprost (3 mois).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

a) Caractéristiques générales

Après administration oculaire d'une solution à 0,2 % deux fois par jour pendant 10 jours, les concentrations plasmatiques étaient faibles (la C_{max} moyenne était de 0,06 ng/ml). Il y avait une légère accumulation dans le sang après plusieurs instillations (2 fois par jour pendant 10 jours). L'aire sous la courbe concentration plasmatique-temps sur 12 heures à l'état d'équilibre (ASCO-12h) était de 0,31 ng-h/ml, contre 0,23 ng-h/ml après la première dose. La demi-vie apparente moyenne dans la circulation systémique était d'environ 3 heures chez l'homme après administration topique.

La liaison aux protéines plasmatiques de la brimonidine après administration topique chez l'homme est d'environ 29 %. La brimonidine se lie de manière réversible à la mélanine dans les tissus oculaires, *in vitro* et *in vivo*. Après 2 semaines d'instillation oculaire, les concentrations de brimonidine dans l'iris, le corps ciliaire et la choroïde-rétine étaient de 3 à 17 fois plus élevées qu'après une dose unique. L'accumulation ne se produit pas en l'absence de mélanine.

La signification de la liaison à la mélanine chez l'homme n'est pas claire. Cependant, aucun effet indésirable oculaire significatif n'a été observé au cours de l'examen biomicroscopique des yeux chez les patients traités par la brimonidine pendant une durée allant jusqu'à un an, et aucune toxicité oculaire significative n'a été observée au cours d'une étude d'innocuité oculaire d'un an chez des singes ayant reçu environ quatre fois la dose recommandée de tartrate de brimonidine. .

Après administration orale chez l'homme, la brimonidine est bien absorbée et rapidement éliminée. La majeure partie de la dose (environ 75 % de la dose) a été excrétée sous forme de métabolites dans l'urine dans les cinq jours ; aucun médicament inchangé n'a été détecté dans l'urine. Des études *in vitro*, utilisant du foie animal et humain, indiquent que le métabolisme est largement médié par

l'aldéhyde oxydase et le cytochrome P450. Par conséquent, l'élimination systémique semble être principalement le métabolisme hépatique.

Profil cinétique :

Aucun écart important par rapport à la proportionnalité de la dose pour la C_{max} plasmatique et l'ASC n'a été observé après une dose topique unique de 0,08 %, 0,2 % et 0,5 %.

b) Caractéristiques chez les patients

Caractéristiques chez les patients âgés :

La C_{max} AUC et la demi-vie apparente de la brimonidine sont similaires chez les personnes âgées (sujets de 65 ans ou plus) après une dose unique par rapport aux jeunes adultes, ce qui indique que son absorption et son élimination systémiques ne sont pas affectées par l'âge.

D'après les données d'une étude clinique de 3 mois, incluant des patients âgés, l'exposition systémique à la brimonidine était très faible.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, potentiel carcinogène, toxicité pour la reproduction et le développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de benzalkonium

Alcool polyvinylique

Chlorure de sodium

Citrate de sodium dihydraté

Acide citrique monohydraté

Eau purifiée

Acide chlorhydrique (pour ajuster le pH) ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)

6.2 Incompatibilités

N'est pas applicable.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après la première ouverture : 28 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température inférieure à 30°C.

Pour les conditions de conservation après première ouverture du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu du récipient

Flacons compte-gouttes de 10 ml en polyéthylène basse densité (PEBD) blanc avec bouchon en PEBD blanc et un bouchon à vis en polyéthylène haute densité blanc (HDPE).

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Extendis Pharma, S.L.
Calle Tres Torres, 49
08017 Barcelone
Espagne

Fabricant :

Rafarm, S.A.
Thesi Pousi - Xatzi
Agiou Louka
190 02 Paiania
Grèce

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Cette section sera complétée ultérieurement par le titulaire après l'obtention de l'AMM.

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/ RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Cette section sera complétée ultérieurement par le titulaire après l'obtention de l'AMM.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

01/2023

11. DOSIMÉTRIE

Sans objet

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet

Conditions de prescription et de délivrance : Liste I