

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alphagan 0,2% w/v (2 mg/ml) oogdruppels, oplossing.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing bevat 2,0 mg brimonidinetartraat, equivalent aan 1,3 mg brimonidine.

Hulpstof met bekend effect

Bevat benzalkoniumchloride 0,05 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing.

Heldere, groengele tot licht groengele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Verlaging van verhoogde intraoculaire druk (IOD) bij patiënten met openhoekglaucoom 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 nog niet werd bereikt met monotherapie (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Aanbevolen dosering bij volwassenen (inclusief bejaarden)

De aanbevolen dosering is één druppel Alphagan in het getroffen oog of de getroffen ogen, tweemaal per dag, met ongeveer 12 uur tussentijd. Er is geen dosisaanpassing nodig bij bejaarde patiënten.

Gebruik bij nier- en leverinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

Er werden geen klinische studies uitgevoerd bij adolescenten (12 tot 17 jaar).

Alphagan 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 de doeltreffendheid van Alphagan zijn bij kinderen van 2 tot 12 jaar niet aangetoond.

Wijze van toediening

Net als bij andere oogdruppels, wordt aangeraden om de traanzak een minuut lang dicht te duwen ter hoogte van de mediale canthus (binnenste ooghoek), 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 punt van de druppelaar met geen enkel oppervlak in contact komen.

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 monoamino-oxidaseremmers (MAO-remmers) en patiënten die antidepressiva krijgen die invloed hebben op de noradrenerge transmissie (zoals tricyclische antidepressiva en mianserine).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pediatrische patiënten

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

Hartaandoeningen

Men moet voorzichtig zijn bij de behandeling van patiënten met ernstige of onstabiele en ongecontroleerde cardiovasculaire aandoeningen.

Oogaandoeningen

Sommige patiënten (12,7%) vertoonden in klinische studies een oogreactie van het allergische type bij behandeling met Alphagan (zie rubriek 4.8 voor meer informatie). Wanneer een allergische reactie optreedt, moet de behandeling met Alphagan worden gestopt.

Er zijn meldingen geweest van late oculaire overgevoelighedsreacties met Alphagan 0,2%, die soms gepaard gingen met een stijging van de IOD.

Bloedvataandoeningen

Men moet voorzichtig zijn met het gebruik van Alphagan bij patiënten die lijden aan depressie, cerebrale of coronaire insufficiëntie, fenomeen van Raynaud, orthostatische hypotensie of tromboangiitis obliterans.

Lever- en nierinsufficiëntie

Alphagan is niet bestudeerd bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie; men moet voorzichtig zijn bij de behandeling van deze patiënten.

Benzalkoniumchloride

Het bewaarmiddel in Alphagan, benzalkoniumchloride, kan oogirritatie, symptomen van droge ogen veroorzaken en kan invloed hebben op de traanfilm en het corneaoppervlak bij langdurig gebruik. Patiënten moeten de contactlenzen verwijderen vóór de toediening en minimaal 15 minuten wachten vooraleer ze terug te

plaatsen. Benzalkoniumchloride kan zachte contactlenzen ook verkleuren. Patiënten moeten contact met zachte contactlenzen vermijden.

Alphagan moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met droge ogen en bij patiënten bij wie de cornea mogelijk beschadigd is. In geval van langdurig gebruik moeten patiënten worden gecontroleerd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Alphagan is gecontra-indiceerd bij patiënten die worden behandeld met monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) of met antidepressiva die de noradrenerge transmissie beïnvloeden (zoals tricyclische antidepressiva en mianserine), (zie rubriek 4.3).

Hoewel er geen onderzoek is gedaan naar specifieke interacties tussen andere geneesmiddelen en Alphagan, zou een additief of potentialiserend effect mogelijk kunnen zijn met geneesmiddelen die het CZS onderdrukken (alcohol, barbituraten, opiaten, sedativa of anesthetica).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de concentratie van circulerende catecholamines na toediening van Alphagan. Voorzichtigheid is echter geboden bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen die het metabolisme en de absorptie van circulerende amines, zoals chloorpromazine, methylfenidaat en reserpine, zouden kunnen beïnvloeden.

Na toediening van Alphagan werden klinisch niet-significante dalingen van de bloeddruk beschreven bij sommige patiënten. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen zoals antihypertensiva en/of cardiale glycosiden en Alphagan.

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 α -adrenerge agonisten of invloed kan hebben op hun activiteit, zoals bijvoorbeeld agonisten of antagonisten van de adrenerge receptor (zoals isoprenaline, prazosine).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De gebruiksveiligheid bij zwangere vrouwen is niet aangetoond. Uit experimenteel onderzoek bij dieren zijn bij gebruik van brimonidinetartraat geen teratogene effecten gebleken. Bij konijnen veroorzaakte brimonidinetartraat, bij plasmaconcentraties die hoger waren dan wordt bereikt bij de behandeling van mensen, een hogere incidentie van pre-implantatieabortus en postnatale groeireductie. Alphagan mag enkel tijdens de zwangerschap 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

Men weet niet of brimonidine overgaat in moedermelk. Het bestanddeel wordt afgescheiden in de melk van zogende ratten. Alphagan mag niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

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

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

4.8 **Bijwerkingen**

De bijwerkingen die het vaakst worden beschreven 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.

Symptomen van allergische oogreacties kwamen voor bij 12,7% van de patiënten (11,5% van de patiënten stopten hierdoor) in klinische studies. 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).

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: systemische allergische reacties

Psychische stoornissen

Soms: depressie

Zeer zelden: slapeloosheid

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn, slaperigheid

Vaak: duizeligheid, abnormale smaak

Zeer zelden: syncope

Oogaandoeningen

Zeer vaak:

- oogirritatie (hyperemie, branderig en prikkend gevoel, jeuk, het gevoel een vreemd voorwerp in het oog te hebben, conjunctivafollikels)
- wazig zicht
- allergische blefaritis, allergische blefaroconjunctivitis, allergische conjunctivitis, oculaire allergische reactie en folliculaire conjunctivitis

Vaak:

- lokale irritatie (hyperemie en oedeem ter hoogte van de oogleden, blefaritis, oedeem en afscheiding ter hoogte van de conjunctiva, pijn in het oog en tranende ogen)
- fotofobie
- corneaerosie en -vlekken
- droge ogen
- bleke conjunctivae

- abnormaal zicht
- conjunctivitis

Zeer zelden

- iritis, miosis

Hartaandoeningen

Soms: palpitaties/aritmie (met inbegrip van bradycardie en tachycardie)

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: hypertensie, hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: symptomen ter hoogte van de bovenste luchtwegen

Soms: droge neus

Zelden: dyspneu

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: droge mond

Vaak: symptomen ter hoogte van het maagdarmsstelsel

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: vermoeidheid

Vaak: asthenie

De volgende bijwerkingen werden gezien tijdens postmarketinggebruik van Alphagan 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

Er zijn symptomen van brimonidine-overdosering (met inbegrip van bewusteloosheid, lethargie, slaperigheid, hypotensie, hypotonie, bradycardie, hypothermie, cyanosis, bleekheid, respiratoire depressie en apneu) beschreven bij pasgeborenen en jonge kinderen die brimonidine kregen toegediend in het kader van een medische behandeling van congenitaal glaucoom met brimonidine (zie rubriek 4.3).

In een 3 maanden durende fase 3-studie bij kinderen tussen 2 en 7 jaar met glaucoma, onvoldoende gecontroleerd door bètablokkers, werd een hoge prevalentie van slaperigheid (55%) gerapporteerd met Alphagan als aanvullende behandeling. Bij 8% van de kinderen was dit ernstig en bij 13% leidde het tot stopzetten van de behandeling. De incidentie van slaperigheid daalde bij het ouder worden, en was het laagst in de groep van 7-jarigen (25%), maar werd meer beïnvloed door gewicht, en kwam het meest voor bij kinderen die ≤ 20 kg wogen (63%) vergeleken met deze die > 20 kg (25%) wogen (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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be

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 opengehouden.

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 insulden.

Pediatrische patiënten

Gevallen 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: 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.

Door deze selectiviteit ontstaat er geen mydriase en is er geen vasoconstrictie van de capillairen bij menselijke retinaxenotransplantaties.

Topische toediening van brimonidinetartraat verlaagt bij mensen de intraoculaire druk (IOD), met minimale invloed op de cardiovasculaire of pulmonale parameters. Er zijn beperkte gegevens over patiënten met bronchiaal astma en hieruit blijken geen bijwerkingen.

Alphagan is snelwerkend en heeft twee uur na inname een maximaal oculair hypotensief effect. In twee studies die 1 jaar duurden, verlaagde Alphagan de IOD gemiddeld met ongeveer 4-6 mmHg.

Uit fluorofotometriestudies bij dieren en bij mensen blijkt dat brimonidinetartraat een dubbel werkingsmechanisme heeft. Men denkt dat Alphagan de IOD kan verlagen door de vorming van glasvocht te verminderen en de uveosclerale eliminatie te verbeteren.

Uit klinische studies blijkt dat Alphagan doeltreffend is in combinatie met topische bètablokkers. Studies op kortere termijn doen ook vermoeden dat Alphagan een klinisch significant additief effect heeft in combinatie met travoprost (6 weken) en latanoprost (3 maanden).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

a) Algemene eigenschappen

Na oculaire toediening van een 0,2%-oplossing, twee keer per dag, gedurende 10 dagen, waren de plasmaconcentraties laag (gemiddelde C_{max} 0,06 ng/ml). Er was beperkte accumulatie in het bloed na herhaalde toediening (2 keer per dag gedurende 10 dagen). De oppervlakte onder de curve van plasmaconcentratie op tijd, gedurende 12 uur bij steady state (OOC_{0-12u}) was 0,31 ng·u/ml, tegenover 0,23 ng·u/ml na de eerste dosis. De gemiddelde halfwaardetijd in de systemische bloedsomloop was bij mensen ongeveer 3 uur na topische toediening.

Brimonidine is na topische toediening bij mensen voor ongeveer 29% gebonden aan plasmaproteïnen.

Brimonidine bindt omkeerbaar aan melanine in de oogweefsels, in vitro en in vivo. Na 2 weken toediening van oogdruppels was de concentratie brimonidine in de iris, het ciliair lichaam en de choroid-retina 3 tot 17 keer hoger dan na een eenmalige dosis. Accumulatie komt niet voor in afwezigheid van melanine.

De significantie van deze binding aan melanine is bij mensen onduidelijk. Maar er werden geen significante oculaire bijwerkingen vastgesteld bij biomicroscopisch onderzoek van de ogen van patiënten die tot een jaar lang met Alphagan werden behandeld. Er werd ook geen significante oculaire toxiciteit vastgesteld in een oculaire veiligheidsstudie waarin apen één jaar lang ongeveer vier keer de aanbevolen dosis brimonidinetartraat kregen toegediend.

Na orale toediening wordt brimonidine bij mensen goed geabsorbeerd en snel geëlimineerd. Het grootste deel van de dosis (ongeveer 75% van de dosis) wordt binnen de vijf dagen als metabolieten uitgescheiden in de urine; er werd geen oorspronkelijk geneesmiddel teruggevonden in urine. In vitro-studies op dierlijke en menselijke levers geven aan dat metabolisatie grotendeels gebeurt door aldehydeoxidase en cytochroom P450. De systemische metabolisatie lijkt dus hoofdzakelijk via de lever te gebeuren.

Kinetisch profiel:

Er werden geen grote afwijkingen gezien van de dosisproportionaliteit voor de piekplasmawaarde (C_{max}) en de OOC na eenmalige topische toediening van 0,08%, 0,2% en 0,5%.

b) Kenmerken bij patiënten

Kenmerken bij bejaarde patiënten:

De C_{max} , de OOC en de schijnbare halfwaardetijd van brimonidine zijn na eenmalige toediening vergelijkbaar bij bejaarden (patiënten van 65 jaar of ouder) en bij jonge volwassenen. Dit geeft aan dat de systemische absorptie en eliminatie niet afhankelijk zijn van de leeftijd.

Uit gegevens uit een klinische studie die 3 maanden duurde en waarin bejaarden werden opgenomen, blijkt dat de systemische blootstelling aan brimonidine zeer laag is.

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, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchloride
Poly(vinylalcohol)
Natriumchloride
Natriumcitraat
Citraanzuurmonohydraat
Gezuiverd water
Hydrochloorzuur (voor correctie van de pH) of
Natriumhydroxide (voor correctie van de pH)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Voor de eerste opening: 2 jaar voor de flesjes van 2,5 ml.
3 jaar voor de flesjes van 5 ml en 10 ml.

Na de eerste opening: 28 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte lage dichtheid polyethyleen druppelflesjes met een druppelteller van 35 microliter. De dop is een klassieke polystyrene schroefdop of een 'Compliance Cap' (C-Cap).

Flesjes van 2,5 ml, 5 ml en 10 ml in verpakkingen van 1, 3 of 6.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie S.A.
Avenue Einstein 14
1300 Wavre
België

8 NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Alphagan 0,2% w/v (2 mg/ml) oogdruppels, oplossing (C-Cap): BE240055.
Alphagan 0,2% w/v (2 mg/ml) oogdruppels, oplossing (schroefdop): BE191152.

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

- A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 09.03.1998
- B. Datum van laatste verlenging:

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 04/2022