

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**BRIMONIDINE VIATRIS 0,2 % (2 mg/ml), collyre en solution**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tartrate de brimonidine.....	2,0
mg	
Equivalent à brimonidine base.....	1,3
mg	

Pour 1 ml de solution.

Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium 0,05 mg/ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

Solution limpide, de couleur jaune-vert pâle avec un pH compris entre 5,5 et 6,5 et une osmolalité entre 275 et 315 mOsm/kg.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Réduction de la pression intraoculaire élevée (PIO) chez les patients ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire.

- En monothérapie chez les patients présentant une contre-indication aux bêta-bloquants 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

#### Adultes (y compris le patient âgé)

La posologie recommandée est d'une goutte de BRIMONIDINE VIATRIS deux fois par jour dans l'œil ou les yeux atteint(s), les deux instillations devant être espacées d'environ 12 heures. L'utilisation du collyre chez les patients âgés ne requiert aucune adaptation posologique.

Utilisation chez l'insuffisant hépatique ou rénal

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

### Population pédiatrique

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

La brimonidine n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 12 ans et est contre-indiquée chez le nouveau-né et le nourrisson (moins de deux ans) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.9). Des effets indésirables sévères ont été rapportés chez les nouveau-nés. Chez les enfants, l'innocuité et l'efficacité de la brimonidine n'ont pas été établies.

### Mode d'administration

Voie ophtalmique.

Comme c'est le cas avec tous les collyres, afin de réduire une absorption systémique possible, il est recommandé de comprimer le sac lacrymal au niveau du canthus interne (point d'occlusion) pendant une minute. Ceci doit être fait immédiatement après l'instillation de chaque goutte.

En cas d'utilisation de plusieurs produits ophtalmiques à usage local, les instillations des différents produits doivent être espacées de 5 à 15 minutes.

### **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 par inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou un antidépresseur affectant la transmission noradrénergique (par exemple, antidépresseur tricyclique et miansérine).

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Population pédiatrique

Les enfants à partir de l'âge de 2 ans, particulièrement ceux âgés de 2 à 7 ans et/ou de poids inférieur ou égal à 20 kg, doivent être traités avec prudence et étroitement suivis en raison du risque élevé et sévère de somnolence (voir rubrique 4.8).

#### Maladie cardiovasculaire

Une attention particulière est nécessaire chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire sévère ou instable et incontrôlée.

#### Réactions allergiques

Lors des essais cliniques, quelques patients (12,7 %) ont présenté une réaction de type allergie oculaire avec la brimonidine (voir rubrique 4.8 pour plus d'informations). En cas de réaction allergique, le traitement par BRIMONIDINE VIATRIS doit être arrêté.

Des réactions oculaires d'hypersensibilité ont été observées avec la brimonidine et, dans certains cas, elles étaient associées à une augmentation de la tension intra-oculaire.

## **Autres patients**

La brimonidine doit être utilisée avec précaution chez les patients souffrant de dépression, d'insuffisance cérébrale ou coronarienne, de phénomène de Raynaud, d'hypotension orthostatique ou de thrombo-angéite oblitérante.

## **Patients insuffisants rénaux ou hépatiques**

La brimonidine n'a pas été étudiée chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique ; une attention particulière est nécessaire en cas de traitement de ces patients.

## **Excipients**

Ce médicament contient 0,05 mg de chlorure de benzalkonium par millilitre de solution.

Le chlorure de benzalkonium peut être absorbé par les lentilles de contact souples et changer leur couleur. Les patients doivent retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

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. Les patients doivent être surveillés en cas d'utilisation prolongée.

## **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

La brimonidine est contre-indiquée chez les patients traités par un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) et chez les patients sous antidépresseurs pouvant affecter la transmission noradrénergique (par ex., antidépresseur tricyclique et miansérine) (voir rubrique 4.3).

Bien qu'il n'y ait pas d'étude spécifique des interactions médicamenteuses avec la brimonidine, la possibilité d'un effet additif ou potentialisateur en cas de prise de dépresseurs du système nerveux central (alcool, barbituriques, opiacés, sédatifs ou anesthésiques) doit être prise en compte.

On ne dispose d'aucune information concernant le niveau des catécholamines circulantes après l'administration de brimonidine. En conséquence, il convient de faire preuve de vigilance avec les patients prenant des spécialités risquant d'affecter le métabolisme et la fixation des amines circulantes (par ex., chlorpromazine, méthylphénidate, réserpine).

Après l'instillation de brimonidine, on a observé chez quelques patients des diminutions de la tension artérielle non significatives du point de vue clinique. Il convient d'être vigilant en cas de prise concomitante de BRIMONIDINE VIATRIS et d'antihypertenseurs et/ou de glucosides cardiotoniques.

Une attention particulière est recommandée lors de l'instauration (ou de la modification de la posologie) d'un traitement systémique concomitant (quelle que soit la forme pharmaceutique) susceptible d'interagir avec des agonistes  $\alpha$ -adrénergiques ou d'interférer avec leur activité, tels que les agonistes ou antagonistes des récepteurs adrénergiques (par ex., isoprénaline, prazosine).

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

La sécurité d'utilisation chez la femme durant la grossesse n'a pas été établie.

Lors des études chez l'animal, la brimonidine n'a pas provoqué d'effet tératogène.

Chez le lapin, la 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 préimplantation et une réduction de la croissance postnatale.

BRIMONIDINE VIATRIS ne doit être utilisé que lorsque les bénéfices potentiels pour la mère dépassent les risques potentiels encourus par le fœtus.

## **Allaitement**

Il n'a pas été établi si les métabolites de la brimonidine sont excrétés dans le lait de la femme. Le produit est excrété dans le lait des rates allaitantes.

BRIMONIDINE VIATRIS ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

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

BRIMONIDINE VIATRIS a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

La brimonidine est susceptible de causer une certaine fatigue et/ou somnolence pouvant altérer la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

La brimonidine est susceptible d'entraîner une vision trouble ou anormale pouvant altérer la capacité à conduire ou à utiliser des machines, en particulier la nuit ou en cas de réduction de la luminosité. Le patient doit attendre la fin de ces symptômes avant de conduire ou d'utiliser des machines.

## **4.8. Effets indésirables**

Les événements indésirables les plus communément rapportés sont sécheresse buccale, hyperhémie oculaire, sensations de brûlure, sensations de picotement, survenant chez 22 à 25 % des patients. Ils sont généralement transitoires et rarement assez sévères pour nécessiter l'arrêt du traitement.

Dans les études cliniques, des symptômes de réactions allergiques sont apparus chez 12,7 % des patients (entraînant l'arrêt du traitement chez 11,5 % des patients) et sont survenus dans les 3 à 9 mois de traitement chez la majorité des patients.

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante. La fréquence des effets indésirables est indiquée de la façon suivante :

Très fréquent	(? 1/10) ;
Fréquent	(? 1/100, <1/10) ;
Peu fréquent	(? 1/1 000, <1/100) ;
Rare	(? 1/10 000, 1/1 000) ;
Très rare	(< 1/10 000) ;
Fréquence indéterminée	(ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

## **Affections du système immunitaire**

### **Peu fréquent**

- réactions allergiques systémiques

## **Affections psychiatriques**

Peu fréquent :

- dépression

Très rare :

- insomnie

**Affections du système nerveux**

Très fréquent :

- maux de tête
- somnolence

Fréquent :

- vertiges
- goût anormal

Très rare :

- syncope

**Affections oculaires**

Très fréquent :

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

Fréquent :

- irritation locale (hyperhémie et ?dème de la paupière, blépharite, ?dème et sécrétions conjonctivaux, douleur oculaire et larmoiement)
- photophobie
- érosion et coloration cornéennes
- sécheresse oculaire
- blanchiment conjonctival

- vision anormale

- conjonctivite

Très rare :

- iritis (uvéite antérieure)

- myosis

### **Affections cardiaques**

Peu fréquent :

- palpitations/arythmie (incluant bradycardie et tachycardie)

### **Affections vasculaires**

Très rare :

- hypertension

- hypotension

### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Fréquent :

- symptômes respiratoires supérieurs

Peu fréquent :

- sécheresse nasale

Rare :

- dyspnée

### **Affections gastro-intestinales**

Très fréquent :

- sécheresse buccale

Fréquent :

- symptômes gastro-intestinaux

### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Très fréquent :

- fatigue

Fréquent :

- asthénie

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant la période de commercialisation de la brimonidine dans la pratique clinique. La fréquence de ces effets reste inconnue car la taille de la population sous brimonidine est indéterminée.

**Affections oculaire**

Fréquence indéterminée :

- iridocyclite (uvéite antérieure)
- prurit de la paupière

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Fréquence indéterminée :

- réaction cutanée dont érythème, œdème de la face, prurit, rash et vasodilatation

**Population pédiatrique**

Des manifestations de surdosage en brimonidine (notamment perte de connaissance, léthargie, somnolence, hypotension, hypotonie, bradycardie, hypothermie, cyanose, pâleur, dépression respiratoire et apnée) ont été décrites chez des nouveau-nés et des nourrissons recevant ce produit dans le cadre du traitement d'un glaucome congénital (voir rubrique 4.3).

Une prévalence élevée des cas de somnolence (55 %) a été rapportée lors d'une étude de phase III d'une durée de trois mois évaluant la brimonidine comme traitement additionnel chez des enfants âgés de 2 à 7 ans atteints d'un glaucome insuffisamment contrôlé par un bêta-bloquant. Cette somnolence a été sévère chez 8 % des enfants et a abouti à l'arrêt du traitement chez 13 %. Son incidence a diminué lorsque l'âge augmentait, l'incidence la plus basse ayant été observée dans le groupe d'enfants âgés de 7 ans (25 %). Cette incidence a été davantage influencée par le poids, restant plus élevée chez les enfants pesant  $\leq$  20 kg (63 %) que chez ceux pesant  $>$  20 kg (25 %) (voir rubrique 4.4).

**Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

**4.9. Surdosage**

Surdosage ophtalmique (adulte) :

Les effets rapportés sont généralement ceux décrits dans les effets indésirables.

### Surdosage systémique résultant d'une ingestion accidentelle (adulte) :

Il y a très peu d'informations concernant l'ingestion accidentelle de brimonidine chez les adultes. À ce jour le seul effet indésirable rapporté est l'hypotension. Il a été signalé que ces épisodes d'hypotension étaient suivis d'une hypertension rebond.

Le traitement du surdosage oral correspond à un traitement symptomatique et de soutien ; les voies respiratoires du patient doivent être maintenues.

Les cas rapportés de surdosage oral avec d'autres alpha-2-stimulants ont mentionné des symptômes tels qu'hypotension, asthénie, vomissements, léthargie, sédation, bradycardie, arythmies, myosis, apnée, hypotonie, hypothermie, dépression respiratoire et convulsions.

### Population pédiatrique

Des cas d'effets indésirables graves à la suite de l'ingestion par inadvertance de brimonidine par des nourrissons et enfants ont été publiés ou notifiés. Les sujets ont présenté des manifestations de dépression du SNC, typiquement un coma transitoire ou une baisse importante de conscience, ainsi qu'une léthargie, une somnolence, une hypotonie, une bradycardie, une hypothermie, pâleur, dépression respiratoire et une apnée, qui ont nécessité une admission en unité de soins intensifs et une intubation dans certains cas. Une récupération complète, habituellement en 6 à 24 heures, a été rapportée chez tous les sujets.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : sympathomimétiques dans le traitement du glaucome, code ATC : S01E-A-05.**

### Mécanisme d'action

La brimonidine est un agoniste des récepteurs alpha-2 adrénergiques 1 000 fois plus sélectif pour les récepteurs alpha-2 adrénergiques que pour les récepteurs alpha-1 adrénergiques.

Du fait de cette sélectivité, on n'observe aucune mydriase ni vasoconstriction des microvaisseaux, associée aux xénogreffes de rétine humaine.

### Efficacité et sécurité clinique

Une administration locale de tartrate de brimonidine diminue la pression intra-oculaire (PIO) chez l'Homme et n'affecte que de façon minime les paramètres cardiovasculaires ou pulmonaires.

Des données restreintes sur des patients atteints d'asthme bronchique n'ont pas mis en évidence d'effet néfaste.

La brimonidine a un délai d'action rapide, l'effet hypotenseur oculaire maximum étant observé deux heures après l'administration. Dans 2 études cliniques d'un an, les diminutions moyennes de PIO obtenues avec la brimonidine étaient approximativement comprises entre 4 et 6 mmHg.

Des études fluorophotométriques menées chez l'animal et chez l'Homme suggèrent que le tartrate de brimonidine possède un double mécanisme d'action. On pense que la brimonidine diminue la PIO en réduisant la formation d'humeur aqueuse et en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse par la voie uvéosclérale.

Des études cliniques montrent que la brimonidine est efficace en association aux bêta-bloquants à usage local. Des études plus courtes montreraient également que la brimonidine a un effet additionnel cliniquement significatif sur la baisse de la PIO en association à travoprost (6 semaines) et à latanoprost (3 mois).

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **Absorption**

Après une administration oculaire d'une solution à 0,2 % deux fois par jour pendant 10 jours, les concentrations plasmatiques étaient faibles ( $C_{max}$  moyenne égale à 0,06 ng/ml). On a observé une légère accumulation dans le sang après de multiples instillations (2 fois par jour pendant 10 jours).

Après administration orale chez l'Homme, la brimonidine est bien absorbée.

### **Distribution**

Chez l'Homme, le taux de fixation aux protéines plasmatiques de la brimonidine après une administration locale est d'environ 29 %.

La brimonidine est liée de façon réversible à la mélanine dans les tissus oculaires, in vitro et in vivo. Après 2 semaines d'instillations oculaires, les concentrations de brimonidine dans l'iris, le corps ciliaire et la choroïde-rétine étaient 3 à 17 fois supérieures à celles observées après instillation unique. Il n'y a pas d'accumulation en l'absence de mélanine.

L'importance de la liaison avec la mélanine chez l'Homme est mal connue. Cependant, aucun effet oculaire néfaste n'a été trouvé lors de l'examen biomicroscopique des yeux de patients traités avec de la brimonidine pendant des périodes allant jusqu'à un an ; de même, aucune toxicité oculaire significative n'a été trouvée durant une étude de tolérance oculaire d'un an chez le singe recevant environ quatre fois la dose recommandée de brimonidine.

### **Biotransformation**

Des études in vitro, utilisant du foie animal et humain, montrent que le métabolisme fait largement intervenir l'aldéhyde oxydase et le cytochrome P450. En conséquence, l'élimination systémique semble être due en priorité à un métabolisme hépatique.

### **Élimination**

Après administration orale chez l'Homme, la brimonidine est rapidement éliminée. La demi-vie apparente moyenne dans la circulation générale était d'environ 3 heures chez l'Homme après administration locale.

La plus grande partie de la dose (environ 75 %) a été excrétée dans l'urine sous forme de métabolites en 5 jours ; aucun produit non métabolisé n'a été détecté dans l'urine.

### **Caractéristiques chez les patients âgés :**

Chez les patients âgés (sujets de 65 ans ou plus), la  $C_{max}$ , l'aire sous la courbe (ASC) et la demi-vie apparente de la brimonidine sont similaires, après une instillation unique, à celles observées chez les adultes jeunes, ce qui indique que l'âge n'influe pas sur l'absorption et l'élimination systémiques du produit.

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

## Linéarité/non-linéarité

L'aire sous la courbe « concentration plasmatique / temps » sur 12 heures à l'état d'équilibre ( $ASC_{0-12h}$ ) était égale à 0,31 ng.h/ml, par rapport à 0,23 ng.h/ml après la première dose. Après une instillation oculaire unique des concentrations 0,08 %, 0,2 % et 0,5 %, aucun écart significatif de la linéarité de la cinétique d'absorption (mesurée par les  $C_{max}$  plasmatiques et les ASC) n'est observé.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de cancérogenèse et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Chlorure de benzalkonium, alcool polyvinylique, chlorure de sodium, citrate de sodium, acide citrique monohydraté, eau purifiée, acide chlorhydrique dilué (pour ajustement du pH), hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH).

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

Avant la première ouverture : 3 ans.

Après la première ouverture : utiliser dans les 28 jours.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

5 ou 10 ml de solution dans un flacon en polyéthylène de basse densité (PEBD), muni d'un embout compte-goutte (35 microlitres) en polyéthylène de basse densité (PEBD), et recouvert d'un capuchon en polyéthylène de haute densité (PEHD).

Boîtes contenant 1, 3 ou 6 flacons de 5 ml, 1, 3 ou 6 flacons de 10 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**VIATRIS SANTE**

1 RUE DE TURIN

69007 LYON

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- 34009 389 584 2 3 : 5 ml en flacon compte-goutte, boîtes de 1.
- 34009 389 585 9 1 : 5 ml en flacon compte-goutte, boîtes de 3.
- 34009 389 586 5 2 : 5 ml en flacon compte-goutte, boîtes de 6.
- 34009 389 587 1 3 : 10 ml en flacon compte-goutte, boîtes de 1.
- 34009 389 588 8 1 : 10 ml en flacon compte-goutte, boîtes de 3.

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I