

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr ALPHAGAN P<sup>®</sup>**

(Tartrate de brimonidine)

Solution ophtalmique à 0,15 %

Stimulant des récepteurs  $\alpha_2$  adrénergiques relativement sélectif

Traitement de l'hypertension intra-oculaire

Allergan inc.  
Markham, Ontario  
L6G 0B5

Date de révision :  
Le 31 août 2015

N° de contrôle des présentations : 166703

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RÉSUMÉ DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	8
POSOLOGIE .....	9
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	10
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	11
INSTRUCTIONS DE MANIPULATION SPÉCIALES.....	11
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	11
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>12</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	12
ESSAIS CLINIQUES .....	13
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	15
TOXICOLOGIE .....	19
Références :.....	22
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>23</b>

# Pr ALPHAGAN P®

(Tartrate de brimonidine)

Solution ophtalmique à 0,15 %

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RÉSUMÉ DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme et puissance des doses	Ingrédients non médicinaux pertinents du point de vue clinique
Ophtalmique	Solution, tartrate de brimonidine à 0,15 %	Contient du PURITE® (complexe oxychloro stabilisé (à partir de chlorite, chlorate et dioxyde de chlore)) comme agent de conservation (0,005 %) <i>Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section intitulée Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La solution ophtalmique ALPHAGAN P® (tartrate de brimonidine) à 0,15 % est indiquée pour maîtriser la pression intra-oculaire chez les personnes atteintes de glaucome à angle ouvert chronique ou d'hypertension oculaire.

#### Gériatrie (65 ans ou plus) :

Aucune différence en termes d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les patients adultes et les patients âgés. La C<sub>max</sub> et la demi-vie apparente du tartrate de brimonidine étaient semblables chez les personnes âgées (65 ans et plus) ainsi que chez les adultes plus jeunes; son absorption et son élimination par le système ne sont donc pas influencées par l'âge.

#### Pédiatrie (moins de 18 ans) :

**Nouveau-nés et nourrissons (enfants de moins de 2 ans) : L'utilisation d'ALPHAGAN P® est contre-indiquée chez les nouveau-nés et les nourrissons.** Plusieurs effets secondaires graves ont été signalés à la suite de l'utilisation de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine 0,2 % chez des enfants âgés de 28 jours à trois mois. **(Voir les sections CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).**

**Enfants (de 2 à 18 ans) :** L'utilisation d'ALPHAGAN P<sup>®</sup> en pédiatrie n'est actuellement **pas recommandée**. Plusieurs effets secondaires graves ont été signalés à la suite de l'utilisation de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine 0,2 % chez des enfants. (**Voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Signalements d'effets indésirables graves chez des patients pédiatriques**).

## CONTRE-INDICATIONS

ALPHAGAN P<sup>®</sup> est contre-indiqué pour :

- les personnes ayant une hypersensibilité au tartrate de brimonidine ou à toute composante de ce médicament (pour la liste complète des ingrédients non médicinaux, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie);
- les personnes qui prennent des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO);
- les nouveau-nés et les nourrissons (enfants de moins de 2 ans).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités :

POUR USAGE TOPIQUE OPHTALMIQUE SEULEMENT.

### Carcinogénèse et mutagenèse

Aucun effet cancérigène en rapport avec le composé n'a été observé au cours d'études de 21 mois et de deux ans menées sur des souris et des rats qui ont reçu par voie orale des doses de 2,5 mg base/kg/jour et de 1 mg base/kg/jour de tartrate de brimonidine, respectivement. Ces doses sont respectivement 106 et 145 fois supérieures à la concentration plasmatique estimée chez les humains traités avec une goutte d'ALPHAGAN P<sup>®</sup> dans chaque œil, trois fois par jour.

La brimonidine n'a eu aucun effet mutagène ni cytogénique lors d'une série d'études *in vitro* et *in vivo* telles que le test d'Ames, l'épreuve avec cellule-hôte, le test d'anomalie chromosomique dans des cellules d'ovaire de hamsters chinois, des études cytogéniques chez des souris et le test de létalité dominante.

### Affections cardiaques

Bien qu'ALPHAGAN P<sup>®</sup> ait eu des effets minimaux sur la pression sanguine et la fréquence cardiaque des personnes participant aux études cliniques, il faut faire preuve de prudence dans le cas de personnes atteintes d'une maladie cardio-vasculaire grave.

ALPHAGAN P<sup>®</sup> doit être utilisé avec prudence chez les personnes souffrant d'insuffisance cérébrale ou coronarienne, de la maladie de Raynaud, d'hypotension orthostatique ou de thromboangéite oblitérante.

### **Affections hépatiques, biliaires ou pancréatiques**

ALPHAGAN P<sup>®</sup> n'ayant pas fait l'objet d'études chez les personnes atteintes d'une insuffisante hépatique ou rénale, il faut l'utiliser avec prudence chez ces personnes.

### **Ophthalmologie**

Il faut enlever les verres de contact avant l'instillation d'ALPHAGAN P<sup>®</sup> et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

### **Psychiatrie**

ALPHAGAN P<sup>®</sup> doit être utilisé avec prudence chez les personnes souffrant de dépression.

### **Sensibilité et résistance**

ALPHAGAN P<sup>®</sup> doit être utilisé avec prudence chez les personnes présentant une hypersensibilité connue à d'autres stimulants des récepteurs alpha-adrénergiques.

### **Groupes particuliers**

**Femmes enceintes :** Des études sur la tératogénicité n'ont indiqué aucun effet fâcheux chez les rats et les lapins qui ont reçu par voie orale des doses de 1,65 mg base/kg/jour et de 3,33 mg base/kg/jour de tartrate de brimonidine, du sixième au quinzième jour de gestation chez les rats et du sixième au dix-huitième jour de gestation chez les lapins. Ces doses ont atteint des valeurs de surface sous la courbe de 258 et 17 fois supérieures, respectivement, aux valeurs similaires estimées chez les humains traités avec une goutte d'ALPHAGAN P<sup>®</sup> dans chaque œil, trois fois par jour.

ALPHAGAN P<sup>®</sup> n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. Cependant, lors d'études chez les animaux, la brimonidine a traversé le placenta et est entrée dans la circulation fœtale en faible quantité (la proportion de substance d'origine médicamenteuse présente dans le sang du fœtus et de celle présente dans le sang de la mère était de 0,1 à 0,3). La substance d'origine médicamenteuse était éliminée des tissus du fœtus 24 heures après l'administration. ALPHAGAN P<sup>®</sup> doit être utilisé pendant la grossesse seulement si les bienfaits éventuels pour la mère justifient les risques possibles pour le fœtus.

**Femmes qui allaitent :** On ignore si la brimonidine est excrétée dans le lait maternel des êtres humains, mais dans des études menées à ce sujet, on l'a décelée dans le lait maternel des animaux. Il faut décider s'il vaut mieux interrompre le traitement à l'ALPHAGAN P ou cesser l'allaitement, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

### **Pédiatrie (moins de 18 ans) :**

**Nouveau-nés et nourrissons (enfants de moins de 2 ans) :** L'utilisation d'ALPHAGAN P<sup>®</sup> est contre-indiquée chez les nouveau-nés et les nourrissons. Plusieurs effets secondaires graves ont été signalés à la suite de l'utilisation de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine 0,2 % chez des enfants âgés de 28 jours à trois mois. **(Voir les sections CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).**

**Enfants (de 2 à 18 ans) :** L'utilisation d'ALPHAGAN P<sup>®</sup> en pédiatrie n'est actuellement **pas recommandée**. Plusieurs effets secondaires graves ont été signalés à la suite de l'utilisation de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine 0,2 % chez des enfants. (**Voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Signalements d'effets indésirables graves chez des patients pédiatriques**).

### **Risques professionnels**

ALPHAGAN P<sup>®</sup>, comme d'autres médicaments semblables, risque de causer de la fatigue et (ou) de la somnolence chez certaines personnes. Les personnes qui entreprennent des activités dangereuses doivent être averties du risque d'amointrissement de la capacité de réaction mentale.

ALPHAGAN P<sup>®</sup> peut également causer une vision trouble ou des troubles de la vue chez certaines personnes. Il faut attendre la disparition de ces symptômes avant de conduire ou d'utiliser des machines.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Effets indésirables du médicament lors d'études cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.*

Au cours d'études cliniques menées sur des patients (n=380) recevant ALPHAGAN P<sup>®</sup>, les effets secondaires les plus fréquemment signalés (>1 %), classifiés comme étant liés au traitement au cours des études cliniques contrôlées de douze mois (phase III), étaient ceux qui sont inscrits plus bas, dans le Tableau 1. Les effets indésirables ont été codés à l'aide du dictionnaire COSTART qui existait à l'époque où l'étude a été menée, mais ils sont présentés dans le Tableau 1 à l'aide de la classification des systèmes organiques MedDRA.

**Tableau 1 : Effets secondaires liés au traitement à ALPHAGAN P<sup>®</sup> survenus dans ≥1 % des cas**

<b>Terme préféré pour la classification des systèmes organiques<sup>a</sup></b>	<b>Brimonidine -PURITE<sup>®</sup> 0,15 % (n= 380)</b>	<b>Brimonidine -PURITE<sup>®</sup> 0,2 % (n= 383)</b>	<b>ALPHAGAN<sup>®</sup> N<sup>®</sup> (n=383)</b>
<b>Troubles oculaires</b>			
hyperémie conjonctivale	69 (18,2 %)	81 (21,1 %)	98 (25,6 %)
conjonctivite allergique	35 (9,2 %)	56 (14,6 %)	60 (15,7 %)
prurit oculaire	31 (8,2 %)	42 (11,0 %)	45 (11,7 %)

**Tableau 1 : Effets secondaires liés au traitement à ALPHAGAN P<sup>®</sup> survenus dans ≥1 % des cas**

<b>Terme préféré pour la classification des systèmes organiques<sup>a</sup></b>	<b>Brimonidine -PURITE<sup>®</sup> 0,15 % (n= 380)</b>	<b>Brimonidine -PURITE<sup>®</sup> 0,2 % (n= 383)</b>	<b>ALPHAGAN<sup>®</sup> N<sup>®</sup> (n=383)</b>
troubles de la vue	23 (6,1 %)	28 (7,3 %)	30 (7,8 %)
folliculose conjonctivale	21 (5,5 %)	28 (7,3 %)	31 (8,1 %)
sensation de brûlure dans l'œil	20 (5,3 %)	28 (7,3 %)	32 (8,4 %)
sécheresse oculaire	11 (2,9 %)	19 (5,0 %)	17 (4,4 %)
sensation de corps étranger dans l'œil	11 (2,9 %)	13 (3,4 %)	20 (5,2 %)
épiphora	10 (2,6 %)	13 (3,4 %)	18 (4,7 %)
œdème de la paupière	8 (2,1 %)	13 (3,4 %)	9 (2,3 %)
douleur oculaire	7 (1,8 %)	11 (2,9 %)	10 (2,6 %)
blépharite	6 (1,6 %)	1 (0,3 %)	6 (1,6 %)
érythème de la paupière	6 (1,6 %)	9 (2,3 %)	9 (2,3 %)
irritation oculaire	6 (1,6 %)	5 (1,3 %)	12 (3,1 %)
sensation de picotement dans l'œil	6 (1,6 %)	1 (0,3 %)	6 (1,6 %)
photophobie	6 (1,6 %)	0 (0,0 %)	4 (1,0 %)
œdème conjonctival	5 (1,3 %)	5 (1,3 %)	6 (1,6 %)
écoulement oculaire	5 (1,3 %)	7 (1,8 %)	15 (3,9 %)
conjonctivite folliculaire	5 (1,3 %)	3 (0,8 %)	3 (0,8 %)
kératite ponctuée superficielle	5 (1,3 %)	2 (0,5 %)	3 (0,8 %)
altération de l'acuité visuelle	4 (1,1 %)	3 (0,8 %)	4 (1,0 %)
<b>Affections gastro-intestinales</b>			
sécheresse de la bouche	20 (5,3 %)	36 (9,4 %)	40 (10,4 %)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			
asthénie	6 (1,6 %)	8 (2,1 %)	16 (4,2 %)
<b>Affections du système nerveux</b>			
mal de tête	9 (2,4 %)	7 (1,8 %)	7 (1,8 %)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			
rhinite	4 (1,1 %)	2 (0,5 %)	1 (0,3 %)

<sup>a</sup> Termes préférés et classification des systèmes organiques MedDRA.

### **Signalements d'effets indésirables graves chez des patients pédiatriques :**

Lors d'une étude de phase 3 de 3 mois auprès d'enfants de 2 à 7 ans atteints de glaucome insuffisamment maîtrisé par des bêta-bloquants, une prévalence élevée de somnolence (55 %) a été signalée lorsque ALPHAGAN<sup>®</sup> 0,2 % était utilisé comme traitement d'appoint. Chez 8 % des enfants, le symptôme était grave et il a mené à la cessation du traitement chez 13 % d'entre eux. L'incidence de la somnolence diminuait avec l'âge, atteignant sa valeur minimale dans le groupe des enfants de 7 ans (25 %). Le poids avait une plus grande incidence sur l'occurrence du symptôme, qui se manifestait plus fréquemment chez les enfants de ≤20 kg (63 %) que chez ceux de >20 kg (25 %).

Il n'existe aucune étude sur l'innocuité et l'efficacité d'ALPHAGAN P<sup>®</sup> chez les enfants de moins de deux ans. Lors de la surveillance effectuée après la commercialisation du produit, des cas de somnolence, de léthargie, d'hypotonie, d'hypothermie, de bradycardie, d'hypotension, d'apnée, de dépression respiratoire, de pâleur et de coma ont été signalés chez des nouveau-nés, des nourrissons et des enfants auxquels de la brimonidine avait été administrée ou qui en avaient consommé accidentellement.

### **Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**

Les effets indésirables suivants ont été déterminés pendant l'utilisation après commercialisation d'ALPHAGAN P<sup>®</sup> en pratique clinique. Puisque les signalements sont volontaires et proviennent d'une population de taille inconnue, il est impossible d'en estimer la fréquence.

**Troubles oculaires :** vision trouble, conjonctivite

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** fatigue, étourdissements

**Troubles immunitaires :** hypersensibilité

**Affections du système nerveux :** somnolence

Les effets indésirables suivants ont été déterminés pendant l'utilisation après commercialisation d'ALPHAGAN<sup>®</sup> en pratique clinique. Puisque les signalements sont volontaires et proviennent d'une population de taille inconnue, il est impossible d'en estimer la fréquence.

**Affections cardiaques :** palpitations/arythmie (y compris la bradycardie et la tachycardie)

**Troubles oculaires :** iritis, iridocyclite (uvéite antérieure), myosis, conjonctivite, prurit de la paupière

**Troubles immunitaires :** hypersensibilité, réaction cutanée

**Affections du système nerveux :** syncope

**Affections psychiatriques :** dépression

**Affections vasculaires :** hypotension

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

ALPHAGAN P<sup>®</sup> n'a pas eu d'effets cliniques notables sur le pouls et la pression sanguine lors d'études cliniques sur des cas chroniques. Cependant, étant donné que les médicaments de la classe des stimulants des récepteurs alpha-adrénergiques peuvent baisser le pouls et la pression sanguine, il est recommandé de faire preuve de prudence lors de l'utilisation simultanée de médicaments tels que les bêtabloquants (ophtalmiques et (ou) systémiques), les antihypertenseurs et (ou) les glucosides cardiotoniques.

### **Interactions médicament-médicament**

On a observé que les antidépresseurs tricycliques affaiblissent l'effet hypotensif de la clonidine systémique. On ignore si l'utilisation simultanée de ces agents et d'ALPHAGAN P<sup>®</sup> peut influencer

sur l'effet de diminution de la pression intra-oculaire (PIO). Il n'existe aucune donnée sur le taux des catécholamines circulantes après l'instillation d'ALPHAGAN P<sup>®</sup>. Cependant, la prudence est recommandée chez les personnes qui prennent des antidépresseurs tricycliques, lesquels peuvent avoir un effet sur le métabolisme et sur la captation des amines circulantes.

Bien qu'ALPHAGAN P<sup>®</sup> n'ait pas fait l'objet d'études précises en ce qui a trait aux interactions médicamenteuses, il faut tenir compte de la possibilité d'effets additifs ou de potentialisation avec les dépresseurs du SNC (alcool, barbituriques, opiacés, sédatifs et anesthésiques).

### **Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Aucune interaction avec des herbes médicinales n'a été établie.

### **Effets du médicament sur les essais de laboratoire**

Aucun effet sur les épreuves de laboratoire n'a été établi.

## **POSOLOGIE**

### **Posologie recommandée et modification posologique**

La dose recommandée est d'une goutte d'ALPHAGAN P<sup>®</sup> dans chaque œil atteint, trois fois par jour, à environ huit heures d'intervalle.

### **Dose oubliée**

Remarque : Si vous oubliez d'appliquer votre solution ophtalmique à l'heure prévue, appliquez-la lorsque vous vous en apercevez. Reprenez ensuite votre horaire posologique habituel recommandé par votre médecin. **N'essayez pas de rattraper le retard des doses oubliées en doublant la quantité à appliquer.**

### **Administration**

**Les patients doivent éviter que l'embout du flacon entre en contact avec l'œil ou les structures annexes de l'œil afin d'éliminer les risques de lésions oculaires et de contamination bactérienne de l'embout, qui pourrait alors causer des infections. L'utilisation d'une solution contaminée dans l'œil présente des risques oculaires graves, notamment de perte de vision. En cas de trouble oculaire ou d'intervention chirurgicale, il faut immédiatement demander à son médecin si l'on peut continuer d'utiliser le même flacon.**

Verres de contact souples :

Il faut enlever les verres de contact avant l'instillation d'ALPHAGAN P<sup>®</sup> et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

## **SURDOSAGE**

Les cas de surdosage ophtalmique reçus faisaient état de troubles déjà signalés dans la liste des effets indésirables.

Surdosage systémique découlant de l'ingestion accidentelle :

Il y a très peu d'information sur l'ingestion accidentelle de brimonidine chez les adultes. Le seul événement indésirable signalé à ce jour était l'hypotension. En cas de surdosage par ingestion, il faut administrer un traitement de soutien et soigner les symptômes, en s'assurant que les voies aériennes demeurent libres. Un lavage d'estomac devrait être envisagé au cours des premières heures suivant un surdosage par ingestion.

Des symptômes de surdosage de brimonidine comme l'apnée, la bradycardie, le coma, l'hypotension, l'hypothermie, l'hypotonie, la léthargie, la pâleur, la dépression respiratoire et la somnolence ont été signalés chez des nouveau-nés, des nourrissons et des enfants qui recevaient ALPHAGAN<sup>®</sup> dans le cadre d'un traitement médical du glaucome congénital ou par ingestion accidentelle (consulter la section EFFETS INDÉSIRABLES).

En cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mécanisme d'action**

Le tartrate de brimonidine est un stimulant des récepteurs alpha-2 adrénergiques relativement sélectif. Il exerce un effet préférentiel, environ 1000 fois plus important sur les récepteurs alpha-2 adrénergiques que sur les récepteurs alpha-1 adrénergiques selon les tests de fixation radioligands et les tests fonctionnels. Grâce à cet effet préférentiel, il y a absence de vasoconstriction des microvaisseaux associée aux hétérogresses de la rétine chez les humains.

Lorsque la brimonidine est appliquée de manière topique, elle diminue la pression intra-oculaire (PIO) chez les humains. Lorsqu'elle est utilisée selon les directives, la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine diminue la PIO élevée avec un minimum d'effet sur les paramètres cardio-vasculaires.

Le tartrate de brimonidine agit rapidement; l'effet hypotensif oculaire maximal est généralement atteint environ deux heures après l'instillation et la durée de son effet est d'environ douze heures ou plus.

Selon les tests effectués au fluorophotomètre chez les humains et les animaux, le tartrate de brimonidine posséderait un double mécanisme d'action; ALPHAGAN P<sup>®</sup> réduit la PIO en diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse et en augmentant la circulation uvéosclérale.

### **Pharmacodynamie**

ALPHAGAN P<sup>®</sup> n'a aucun effet sur la fonction pulmonaire ou la tachycardie d'effort. Les effets cardio-vasculaires d'ALPHAGAN P<sup>®</sup> chez les participants normaux, à la suite d'un effort

physique, étaient une légère suppression de la pression artérielle systolique, cliniquement non significative, au cours de la période de récupération, à la suite d'une épreuve d'effort sur tapis roulant.

### **Pharmacocinétique**

À la suite de l'instillation oculaire de la solution ophtalmique de Brimonidine-PURITE<sup>®</sup> à 0,1 % ou 0,2 % (tartrate de brimonidine conservée au PURITE<sup>®</sup>), les concentrations plasmatiques maximales étaient atteintes 30 minutes à deux heures et demie après l'administration et diminuaient par la suite; la demi-vie systémique était d'environ deux heures.

Chez les humains, la brimonidine est éliminée rapidement grâce à une métabolisation systémique considérable. Il n'y a pas d'accumulation systémique importante à la suite de l'administration de doses répétées. Elle est métabolisée principalement par le foie. Le médicament et ses métabolites sont excrétés principalement par voie urinaire. Environ 87 % d'une dose radioactive administrée par voie orale fut éliminée en moins de 120 heures; 74 % a été détectée dans l'urine.

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver ALPHAGAN P<sup>®</sup> à une température de 15 °C à 25 °C. Jeter la solution inutilisée à la fin du traitement.

### **INSTRUCTIONS DE MANIPULATION SPÉCIALES**

Il faut dire aux patients d'éviter que l'embout du flacon entre en contact avec l'œil ou les structures annexes de l'œil en raison de risques de lésions oculaires et de contamination bactérienne. L'utilisation d'une solution contaminée dans l'œil présente des risques oculaires graves, notamment de perte de vision. En cas de trouble oculaire ou d'intervention chirurgicale, il faut immédiatement demander à son médecin si l'on peut continuer d'utiliser le même flacon.

### **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

ALPHAGAN P<sup>®</sup> est fourni en flacons compte-gouttes en plastique opaque sarcelle munis d'un bouchon mauve de 3, 5 et 10 mL.

Un mL d'ALPHAGAN P<sup>®</sup> contient 1,5 mg de tartrate de brimonidine ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : PURITE<sup>®</sup> (complexe oxychloro stabilisé (à partir de chlorite, chlorate et dioxyde de chlore)) comme agent de conservation (0,005 %), carboxyméthylcellulose de sodium, acide borique, borate de sodium décahydraté, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté, chlorure de potassium, eau purifiée additionnée d'acide chlorhydrique ou d'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH. La gamme de pH de la solution ALPHAGAN P<sup>®</sup> se situe entre 6,6 et 7,4.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

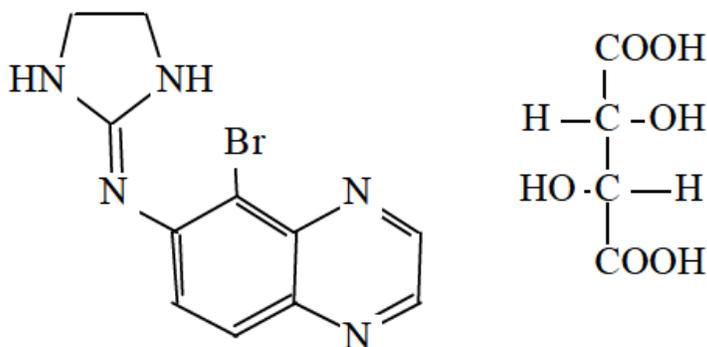
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Tartrate de brimonidine

Nom chimique : L-tartrate de 5-bromo-6-(2-imidazolidinylideneamino) quinoxaline

Formule et masse moléculaires :  $C_{11}H_{10}BrN_5 \cdot C_4H_6O_6$  442,24

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le tartrate de brimonidine est une poudre dont la couleur peut aller du blanc cassé au jaune pâle ou rose pâle et dont l'intervalle de fusion est de 202 à 210 °C. Il est soluble dans l'eau (34 mg/mL) et dans le DMSO (>60 mg/mL), légèrement soluble dans le propylène glycol (~1,0 mg/mL) et très légèrement soluble dans l'éthanol (0,6 mg/mL) et l'acétone (<0,2 mg/mL). Le pH d'une solution à 1 % de tartrate de brimonidine dans l'eau est de 3,5 à température de la pièce. Une valeur de  $pK_a$  de  $7,78 \pm 0,05$  a été déterminée.

## ESSAIS CLINIQUES

### Démographie de l'étude et caractéristiques de l'essai

Tableau 2 : Essais menés chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire

N° de l'étude	Caractéristiques de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)		Âge moyen (plage)	Sexe (H/F)
			Qté qui ont commencé l'étude	Qté qui ont terminé l'étude		
190342-007	Étude multicentrique à double insu, à répartition aléatoire, à contrôle par un agent actif et menée en groupes parallèles chez des patients atteints de GAO ou de HTO	Une goutte (~35 µL) dans chaque œil trois fois par jour  12 mois	593	398  ALPHAGAN P® 0,15 % = 131 ALPHAGAN P® 0,2 % = 135 ALPHAGAN® = 132	61,4 (25-93)	43,8 %/56,2 %
190342-008	Étude multicentrique à double insu, à répartition aléatoire, à contrôle par un agent actif et menée en groupes parallèles chez des patients atteints de GAO ou de HTO	Une goutte (~35 µL) dans chaque œil trois fois par jour  12 mois	554	344  ALPHAGAN P® 0,15 % = 117 ALPHAGAN P® 0,2 % = 110 ALPHAGAN® = 117	65,3 (22,90)	43,0 %/57,0 %

Remarque : GAO = glaucome à angle ouvert, HTO = hypertension oculaire

## Résultats des études

Le tartrate de brimonidine réduit la pression intra-oculaire avec un minimum d'effet sur les paramètres cardio-vasculaires (fréquence cardiaque, pression artérielle systolique et diastolique) et n'a aucun effet évident sur les paramètres pulmonaires (spirométrie, fréquence respiratoire).

Deux études cliniques (n=1147) d'une durée de douze mois ont été menées afin d'évaluer l'innocuité, l'efficacité et l'acceptabilité d'ALPHAGAN P<sup>®</sup> et de 0,2 % brimonidine-PURITE<sup>®</sup> par comparaison à la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % conservée par du chlorure de benzalkonium (ALPHAGAN<sup>®</sup>), administrées trois fois par jour à des patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire. Les valeurs de pression intra-oculaire au départ et après 12 mois d'utilisation d'ALPHAGAN P<sup>®</sup> et d'ALPHAGAN<sup>®</sup>, sont résumées dans le Tableau 3, ci-dessous.

**TABLEAU 3 : VALEURS DE PRESSION INTRA-OCULAIRE (mm Hg) ÉTUDES PHASE 3 (ANALYSE DES SUJETS RETENUS AU DÉBUT DE L'ESSAI CLINIQUE ET DES DERNIÈRES OBSERVATIONS REPORTÉES)**

		Étude 190342-007		Étude 190342-008	
		ALPHA GAN P <sup>®</sup> (0,15 % ) N=197	ALPHA GAN <sup>®</sup> (0,2 %) N=199	ALPHA GAN P <sup>®</sup> (0,15 % ) N=184	ALPHA GAN <sup>®</sup> (0,2 %) N=184
<b>A</b>	<b>Heure-0</b>				
	Diminution maximale	24,9	24,7	24,9	25,3
	<b>Heure-2</b>				
	Diminution maximale	23,1	23,0	23,6	24,1
	<b>Heure-7</b>				
	Diminution maximale	21,8	21,9	22,4	23,0
<b>12</b>	<b>Heure-9</b>				
	Diminution maximale	21,7	21,6	22,4	23,1
	<b>Heure-0</b>				
	Diminution maximale	21,6 (-	21,3 (-	22,3 (-	22,7 (-
	IC <sup>a</sup>	(-0,61, 1,01)		(-1,44, 0,45)	
	<b>Heure-2</b>				
Diminution maximale	18,6 (-	18,1 (-	19,3 (-	19,3 (-	
IC <sup>a</sup>	(-0,35, 1,16)		(-0,62, 1,09)		
<b>Heure-7</b>					
Diminution maximale	19,9 (-	19,6 (-	20,4 (-	21,0 (-	
IC <sup>a</sup>	(-0,59, 0,92)		(-1,09, 0,58)		
<b>Heure-9</b>					
Diminution maximale	17,9 (-	17,4 (-	18,5 (-	18,5 (-	
IC <sup>a</sup>	(-0,27, 1,18)		(-0,41, 1,29)		

a = intervalle de confiance de 95 % pour la différence entre les concentrations d'ALPHAGAN P<sup>®</sup> et d'ALPHAGAN<sup>®</sup>

### Remarque :

N = nombre de patients au départ.

IC = Intervalle de confiance.

Aucune signification statistique entre ALPHAGAN P<sup>®</sup> et ALPHAGAN<sup>®</sup> n'a été établie dans le cadre d'analyses intragroupes des changements à partir du départ à l'aide d'un test de t jumelé (à toutes les heures, la valeur prédictive était <0,001).

Les analyses de l'efficacité effectuées au cours de ces deux essais cliniques ont indiqué qu'ALPHAGAN P<sup>®</sup> était aussi efficace qu'ALPHAGAN<sup>®</sup> et qu'il avait diminué efficacement la PIO chez les patients souffrant de glaucome ou d'hypertension oculaire (diminution minimale moyenne d'au moins 2,6 mm Hg et diminution maximale moyenne d'au moins 4,3 mm Hg) au cours des douze mois de l'étude. ALPHAGAN P<sup>®</sup> était bien toléré, son utilisation a été qualifiée de confortable par la majorité des patients et son profil d'innocuité était supérieur à celui d'ALPHAGAN<sup>®</sup>. Parmi les effets secondaires les plus fréquemment observés (incidence ≥ 3,9 %) dans le groupe ALPHAGAN P<sup>®</sup>, le

nombre de cas signalés était généralement inférieur à celui d'ALPHAGAN<sup>®</sup>. Au sein du groupe ALPHAGAN P<sup>®</sup>, un pourcentage sensiblement moindre de patients a présenté des effets secondaires tels que conjonctivite allergique, sécheresse de la bouche, asthénie ou somnolence.

ALPHAGAN P<sup>®</sup> offrait la dose efficace de tartrate de brimonidine la moins élevée, tout en présentant le profil d'innocuité et de tolérance le plus favorable.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie animale

Des études de fixation des récepteurs et des études fonctionnelles ont caractérisé la brimonidine comme un stimulant des récepteurs alpha-2 adrénergiques sélectif. Tel qu'indiqué dans le Tableau 4, la brimonidine a un effet préférentiel sur les récepteurs alpha-2 adrénergiques considérablement supérieur à celui de la clonidine et de la *p*-aminoclonidine aussi bien dans des tests de fixation radioligands que dans des tests fonctionnels.

**Tableau 4 : Effet pharmacologique de la brimonidine, de la clonidine et de la *p*-aminoclonidine sur les récepteurs**

Tests de fixation radioligands; <i>Ki</i> (nM)*			Tests fonctionnels; <i>EC</i> <sub>50</sub> (nM)*	
Composé	Alpha-1 <sup>a</sup>	Alpha-2 <sup>b</sup>	Alpha-1 <sup>c</sup>	Alpha-2 <sup>d</sup>
Brimonidine	1850 ± 322 (5)	1,9 ± 0,5 (6)	1490 ± 214 (12)	1,0 ± 0,1 (24)
Clonidine	513 ± 108 (4)	3,4 ± 0,4 (6)	293 ± 47 (4)	4,4 ± 0,4 (11)
<i>p</i> -aminoclonidine	181 ± 18 (4)	7,8 ± 1,2 (2)	180 ± 10 (8)	1,9 ± 0,2 (9)

\* Moyenne ± écart-type; « N » est noté entre parenthèses.

<sup>a</sup> [<sup>3</sup>H]Prazosine dans le cortex cérébral humain.

<sup>b</sup> [<sup>3</sup>H]Fixation de rauwolscine dans les cellules HT-29.

<sup>c</sup> Contraction de l'aorte isolée de lapin.

<sup>d</sup> Inhibition de contractions causées par voie électrique dans le *vas deferens* isolé de lapin.

L'effet d'hypotension oculaire de la brimonidine a été démontré chez des lapins, des chats et des singes normotensifs, ainsi que chez des lapins et des singes atteints d'hypertension oculaire. Cet effet se maintient pendant six mois après l'administration chronique chez des lapins albinos (Tableau 5).

**Tableau 5 : Réaction de la PIO à l'administration chronique de brimonidine (deux fois par jour pendant 6 mois) chez des lapins**

Concentration (%) <sup>a</sup>	Aigu	Trois mois	Six mois
0,08	4,3 <sup>b*</sup>	5,1*	3,8*
0,2	4,0*	6,0*	5,1*
0,5	0,2	6,0*	6,9*
0,8	1,0	6,5*	7,1*

<sup>a</sup> Concentration basée sur le sel de bitartrate.

<sup>b</sup> Baisse moyenne de PIO dans l'œil traité (en mm Hg) avec contrôle par excipient 2 heures après la dose du matin.

\* Écart significatif avec les animaux traités par excipient (*p*<0,05) pour l'œil traité

Après administration de deux doses de tartrate de brimonidine 0,5 % par jour pendant vingt-huit jours à des lapins et à des singes, il a été constaté que l'effet d'hypotension oculaire minimum chez les singes est considérablement réduit avec une posologie chronique. Chez les lapins, l'effet sur la PIO minimum n'a pas changé, mais l'effet maximum a considérablement augmenté avec cette posologie (ce qui a également été confirmé par des expériences sur 6 mois - voir le Tableau 5).

Le mécanisme d'action de l'effet d'hypotension oculaire de la brimonidine chez les lapins et les singes se fait principalement par la suppression de la sécrétion d'humeur aqueuse. Aucune incidence sur la circulation trabéculaire n'a été remarquée chez les singes. Chez les lapins, on constate un deuxième mécanisme d'action qui comprend une augmentation de la circulation uvéosclérale.

Des études ont également démontré que l'administration topique de brimonidine stimule un récepteur alpha-2 adrénergique périphérique afin de réduire la PIO chez les lapins. SKF 104078, l'antagoniste sélectif du récepteur alpha-2 adrénergique postjonction, n'a pas nui à l'effet d'hypotension oculaire de la brimonidine chez les lapins, ce qui suggère que le récepteur alpha-2 adrénergique vasculaire postjonction ne joue pas de rôle dans la réaction à la PIO dans cette espèce. Les données chez les singes suggèrent que la PIO et les réactions cardiovasculaires à la brimonidine passent par un récepteur de l'imidazoline qui se trouve dans le système nerveux central (SNC). La réaction miotique à la brimonidine que l'on constate chez les singes passe par un récepteur alpha-2 adrénergique.

Lors d'une évaluation de l'action de la brimonidine comme agent neuroprotecteur chez le rat au cours d'études pharmacologiques *in vitro* et *in vivo*, aucun effet délétère n'a été constaté sur le nerf optique.

## **Pharmacologie humaine**

### *Mécanisme d'action*

L'effet de la brimonidine sur la dynamique de l'humeur aqueuse a été déterminé chez 21 patients atteints d'hypertension oculaire. Des mesures ont été prises au début de l'étude ainsi qu'après une semaine (au 8<sup>e</sup> jour) d'application deux fois par jour d'une goutte de tartrate de brimonidine 0,2 % à un œil et d'excipient à l'autre œil, à double insu. Les résultats de cette étude (moyenne ± écart-type) sont inscrits dans le Tableau 6 et révèlent que la brimonidine réduit la PIO chez les humains en réduisant le débit aqueux entrant et en augmentant la circulation uvéosclérale.

**Tableau 6 : Effet de la brimonidine sur la dynamique de l'humeur aqueuse**

	<i>Œil de contrôle</i>		<i>Œil traité</i>	
	<i>Au départ</i>	<i>Jour 8</i>	<i>Au départ</i>	<i>Jour 8</i>
PIO	21,3±1,0	20,0±0,6*	20,6±0,8	15,9±0,6*†
Circulation aqueuse (Fa)	2,6±0,2	2,3±0,1*	2,5±0,2	2,0±0,1*
Circulation uvéosclérale par fluorophotométrie (Fu <sub>fl</sub> )	0,35±0,20	0,50±0,17	0,12±0,28	0,65±0,16*
Circulation uvéosclérale par tonographie (Fu <sub>ton</sub> )	0,28±0,31	0,08±0,35	0,25±0,37	1,02±0,11*†
Capacité de circulation (C <sub>fl</sub> )	0,22±0,03	0,16±0,02*	0,22±0,03	0,21±0,03
Facilité de circulation tonographique (C <sub>ton</sub> )	0,17±0,01	0,19±0,02	0,19±0,03	0,16±0,02
Pression veineuse épisclérale (Pev)	8,9±0,5	8,5±0,4	8,8±0,5	9,2±0,3

\*p<0,05 par rapport au début

†p<0,05 par rapport au groupe contrôle

### *Pharmacodynamie*

Dans des études à court terme (maximum de quatre jours) menées sur des volontaires normaux en santé, les solutions de tartrate de brimonidine conservées par du chlorure de benzalkonium ont réduit la pression intra-oculaire (PIO) considérablement mieux que l'excipient pour toutes les concentrations testées (de 0,02 à 0,5 %). Elles ont également été jugées sans danger et confortables. Pour ces concentrations, l'effet maximal sur la PIO a été observé entre une et quatre heures après l'instillation. La plus grande réduction de PIO était liée à la dose : la baisse maximale a été de 40 % par rapport au seuil de référence avec la solution de tartrate de brimonidine 0,5 %. Le matin (12 heures après l'instillation), les concentrations de 0,08 % et de 0,2 % ont atteint leur effet maximal de réduction de la PIO après deux jours de posologie BID. Ces mêmes résultats ont également été constatés avec la concentration de 0,5 % 12 heures après la première instillation. Un blanchiment de la conjonctive (généralement léger ou modéré) a été observé essentiellement pour les concentrations de 0,35 % et 0,5 %. L'incidence de sécheresse oculaire n'était significativement plus élevée que pour la concentration de tartrate de brimonidine 0,5 % par comparaison à l'excipient; cette constatation a également été signalée pour les concentrations plus faibles. La réduction globale moyenne de la dimension de la pupille et de la tension artérielle systolique était généralement plus élevée avec la brimonidine 0,2 % et 0,5 % qu'avec l'excipient. Toutefois, le changement dans la tension artérielle systolique n'était pas significatif du point de vue clinique. Le traitement à la brimonidine n'a pas semblé avoir d'effet significatif sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle diastolique, l'acuité visuelle et le rapport cup/disc (par rapport à l'excipient). De plus, aux concentrations testées dans ces études menées sur des volontaires en santé, aucun effet controlatéral de la brimonidine n'a été constaté.

Chez des personnes atteintes de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, les concentrations de 0,08 %, 0,2 % et 0,5 % de tartrate de brimonidine pendant un mois (BID) ont été jugées à la fois efficaces et sécuritaires. Toutes les concentrations testées étaient significativement plus efficaces que l'excipient pour la réduction d'une PIO élevée. Les deux concentrations les plus fortes de tartrate de brimonidine étaient également plus efficaces que celle de 0,08 %. Par contre, le tartrate de brimonidine 0,5 % n'était pas plus efficace que la solution à 0,2 % pour le traitement à long terme. L'effet maximal sur la PIO est survenu après deux heures pour le tartrate de brimonidine 0,08 %, 0,2 % et 0,5 %. La baisse la plus importante de PIO était liée à la dose : il y a eu réduction maximale de 27 % par rapport au niveau de référence avec le tartrate de brimonidine 0,2 % et de 31 % avec la solution 0,5 %. Le tartrate de brimonidine 0,5 % était toutefois associé à une incidence d'effets

indésirables supérieure à celle des solutions de 0,2 % et de 0,08 %, y compris la vision trouble, la sensation de corps étranger dans l'œil, la fatigue et la somnolence. La sécheresse de la bouche a été constatée plus souvent dans tous les groupes de traitement actif que dans le groupe recevant l'excipient. Son incidence était également supérieure pour la solution de tartrate de brimonidine 0,5 % que pour celle de 0,08 %. Bien que le traitement à la brimonidine n'ait pas semblé avoir eu d'effet significatif sur la fréquence cardiaque, des mesures de la pression artérielle le jour ont indiqué que le tartrate de brimonidine 0,5 % entraînait une baisse supérieure à celle causée par l'excipient ou par les concentrations plus faibles. Les baisses moyennes de pression artérielle observées n'ont pas été jugées cliniquement significatives.

Deux études de dose-réponse d'un mois (n=222) ont été menées afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la solution de Brimonidine- PURITE<sup>®</sup> (deux ou trois doses par jour) par comparaison à ALPHAGAN<sup>®</sup>, Timoptic<sup>®</sup> et l'excipient. Les solutions Brimonidine-PURITE<sup>®</sup> 0,1 % et 0,2 % ont considérablement réduit la PIO par comparaison à l'excipient, qu'il y ait eu deux ou trois doses par jour. Par contre, Brimonidine-PURITE<sup>®</sup> 0,1 % était moins efficace que Brimonidine-PURITE<sup>®</sup> 0,2 %, ALPHAGAN<sup>®</sup> et Timoptic<sup>®</sup>, quelle que soit la posologie. Les solutions Brimonidine- PURITE<sup>®</sup> 0,1 % et 0,2 % avaient toutes deux un profil d'innocuité acceptable.

#### *Pharmacocinétique générale*

L'absorption systémique de la brimonidine après l'administration oculaire d'une dose unique (dans les deux yeux) de tartrate de brimonidine 0,08 %, 0,2 % et 0,5 % chez des volontaires en santé a donné lieu à une hausse de  $C_{max}$  et de surface sous la courbe (SSC) en fonction de la dose. La SSC augmentait proportionnellement avec la dose pour les concentrations de 0,08 % et de 0,2 %. Pour la solution de 0,5 %, l'augmentation était inférieure à ce qui aurait été proportionnel. Après la dose de 0,5 %, la  $C_{max}$  plasmatique et la  $SSC_{0-\infty}$  étaient approximativement de 0,1 ng/mL et de 0,5 ng·h/mL, respectivement. Le  $T_{max}$  moyen était de 2 à 3 heures pour toutes les concentrations testées dans l'étude. De manière générale, les concentrations plasmatiques ont baissé jusqu'à atteindre un niveau indétectable dans les 12 heures suivant la dose. Le  $t_{1/2}$  plasmatique apparent allait de 2 à 5 heures (moyenne = 3,3 heures).

Le profil de temps-concentration plasmatique était semblable chez les volontaires en santé jeunes et âgés après l'instillation oculaire d'une dose de tartrate de brimonidine 0,2 %. Toutefois, les personnes âgées étaient enclines à avoir une exposition systémique à la brimonidine légèrement supérieure. La concentration d'équilibre a pu être atteinte en 7 jours de doses multiples (dans les deux yeux, BID) chez des jeunes (de 23 à 39 ans). L'administration de deux doses par voie oculaire pendant 10 jours n'a pas changé les paramètres d'absorption et d'élimination systémique de la brimonidine chez les jeunes. La  $C_{max}$  moyenne était de 0,0585 ng/mL tandis que la  $SSC_{0-12}$  était de 0,309 ng·h/mL après plusieurs doses. On a constaté une légère accumulation médicamenteuse systémique après des doses répétées (facteur d'accumulation : 1,4), conformément à la demi-vie apparente de 3 heures. Plus de 12 heures après la dose finale, les concentrations plasmatiques étaient indétectables ou approchaient de la limite d'analyse quantitative. Les tensions artérielles systolique et diastolique étaient généralement réduites par l'administration de tartrate de brimonidine. Ces réductions de la pression artérielle étaient généralement légèrement plus élevées chez les personnes âgées que chez les jeunes.

Les concentrations plasmatiques de brimonidine et les concentrations de glucose dans le sérum pendant le traitement au tartrate de brimonidine trois fois par jour ont été examinées dans le cadre d'une étude à double insu et à répartition aléatoire, contrôlée par excipient et menée en groupes parallèles dans un seul centre sur les solutions ophtalmiques de tartrate de brimonidine 0,1 % et 0,2 % conservées au PURITE<sup>®</sup> chez des personnes en santé. Le profil de temps-concentration de la brimonidine était évalué les jours 1 et 7.

Les concentrations plasmatiques de brimonidine étaient proportionnelles à la dose et, pendant le traitement à la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine 0,2 % conservée au PURITE<sup>®</sup>, elle étaient comparables à celles mesurées pendant le traitement à la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine conservée par du chlorure de benzalkonium (ALPHAGAN<sup>®</sup>). On s'attend à ce que la C<sub>max</sub> plasmatique pendant le traitement trois fois par jour avec la solution ophtalmique ALPHAGAN P<sup>®</sup> (tartrate de brimonidine) 0,15 % soit d'environ 47,4 pg/mL, par comparaison à 58,5 pg/mL pendant le traitement deux fois par jour avec ALPHAGAN<sup>®</sup>. L'accumulation systémique était minime. La brimonidine n'a pas influencé l'élimination systémique du glucose, ni le niveau de glucose dans le sérum.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

La dose létale médiane (DL<sub>50</sub>) et la dose létale minimale (DLM) de la brimonidine ont été évaluées chez les souris, les rats, les lapins et les chiens par voie orale et intraveineuse. Les valeurs DL<sub>50</sub> et DLM de chaque étude sont indiquées ci-dessous :

<i>Espèce</i>	<i>Voie d'administration</i>	<i>DL<sub>50</sub> (mg/kg)*</i>	<i>DLM (mg/kg)*</i>
Souris	Orale	50	>8**
	IV*	50	Pas effectuée
Rat	Orale	100	>8**
	IV	100-150	Pas effectuée
Lapin	Orale	Pas effectuée	>6
	IV	Pas effectuée	20-50
Chien	Orale	Pas effectuée	0,5
	IV	Pas effectuée	0,05

\*Les doses sont exprimées sous la forme de base, sauf pour les données de DLM de la souris et du rat, où elles sont exprimées sous la forme de tartrate de brimonidine.

\*\*Les données tirées d'autres études sur l'administration par voie orale d'une dose unique de solutions de tartrate de brimonidine à 0,2 % ou 0,5 % chez des souris et des rats ont démontré que la DLM par voie orale est supérieure à 10 mg/kg.

Les signes cliniques observés le plus fréquemment lors des études de toxicité aiguë/à dose unique étaient liés à l'effet pharmacologique exagéré d'hypotension du composé. Ces signes comprenaient les suivants : sédation, ataxie, prostration, ptose, réduction ou perte du réflexe de clignement, opacification de la cornée, hypotension, bradycardie, hypothermie, dépression respiratoire, arrêt respiratoire et collapsus circulatoire. Les changements oculaires n'étaient perçus qu'à des doses égales ou supérieures à la dose létale minimale.

### Toxicité chronique

Des études de toxicité chronique du tartrate de brimonidine ont été menées sur des souris, des rats, des lapins, des chiens et des singes pendant des durées allant jusqu'à un an. Les effets les plus remarquables notés dans cette étude étaient liés à l'effet pharmacologique connu de la brimonidine.

Des doses de brimonidine ont été administrées par voie orale de façon répétée à des souris (3 études, de 12 à 13 semaines), des rats (6 études, de 6 jours à 1 an), des chiens (2 études, de 4 à 14 semaines) et des singes (2 études, 1 an chacune). Des doses ont également été administrées par voie oculaire à des

lapins (2 études, 1 et 6 mois), des chiens (1 étude, 4 semaines) et des singes (1 étude, 1 an). Aucun effet indésirable observable n'a été remarqué chez des souris auxquelles on administrait par voie orale des doses d'environ 145 fois la dose oculaire humaine recommandée, chez des rats qui prenaient environ 70 fois la dose oculaire humaine recommandée, des lapins à environ 22 fois la dose oculaire humaine recommandée, des chiens à environ 50 fois la dose oculaire humaine recommandée et des singes à environ 30 fois la dose oculaire humaine recommandée. Des doses égales à environ 295 fois la dose oculaire humaine recommandée ont donné lieu à des effets toxiques correspondant à la classe pharmacologique du composé.

Des études de posologie orale chronique à des niveaux extrêmes ont été menées, atteignant environ 2650 fois la dose oculaire humaine recommandée. À ces doses extrêmes, les souris ont manifesté une hyperplasie et une déplétion des cellules caliciformes dans le rectum et le côlon, une hypertrophie de la tunique musculaire de l'intestin grêle et du gros intestin, ainsi qu'une hyperplasie de l'épithélium non glandulaire de l'estomac. Les rats auxquels on administrait par voie orale environ 1330 fois la dose oculaire humaine ont manifesté un épaissement de la musculature-muqueuse de l'intestin grêle. De plus, une incidence liée à la dose d'invagination de l'iléon a été observée chez tous les rats, mais aucune lésion ni changement morphologique connexe n'a été observé. D'autres signes de toxicité, la baisse de la prise de poids ainsi que la réduction de la consommation de nourriture, ont souvent été perçus chez les souris, les rats et les singes qui prenaient de grandes doses par voie orale. Les effets les plus remarquables notés au cours des épreuves de toxicité à court terme étaient un effet pharmacologique exagéré caractérisé par la sédation, l'ataxie, l'hypoactivité, la ptose, la réduction du tonus musculaire, l'hypotension et la bradycardie.

Aucun effet indésirable n'a pu être observé chez les lapins auxquels on administrait par voie oculaire environ 105 fois la dose oculaire humaine recommandée, les chiens qui prenaient environ 18 fois la dose oculaire humaine recommandée et les singes à environ 35 fois la dose oculaire humaine recommandée.

Au cours d'une étude à long terme, une solution de brimonidine-Purite<sup>MC</sup> 0,1 % ou 0,2 % a été administrée à des lapins néo-zélandais blancs au rythme de 1 goutte dans 1 œil 3 fois par jour pendant 6 mois. Les deux formules ont bien été tolérées. Une sédation et une hyperglycémie (jusqu'à 2,2 fois) légères et de courte durée (en lien avec la dose) ont été observées. Ces effets ont été considérés comme des effets pharmacologiques exagérés de l'activation du récepteur alpha-2 adrénergique. Les valeurs de  $C_{max}$  plasmatique et de  $SSC_{0-24}$  h ont été multipliées respectivement par 20 et par 6, des valeurs semblables à celles estimées chez les humains traités avec 1 goutte d'ALPHAGAN<sup>®</sup> P dans les deux yeux trois fois par jour.

### **Cancérogénicité**

Aucun effet cancérogène lié au composé n'a été observé chez les souris et les rats après des études de 21 mois et de 24 mois, respectivement. L'administration alimentaire de doses de tartrate de brimonidine allant jusqu'à 2,5 mg/kg/jour chez les souris et jusqu'à 1,0 mg/kg/jour chez les rats a atteint respectivement une concentration du médicament dans le plasma égale à 106 fois et à 145 fois celle estimée chez les humains traités avec une goutte d'ALPHAGAN<sup>®</sup> P dans les deux yeux trois fois par jour.

### **Mutagénicité**

La brimonidine n'a eu aucun effet mutagène ni cytogénique lors d'une série d'études *in vitro* et *in vivo* telles que le test d'Ames, l'épreuve avec cellule-hôte, le test d'anomalie chromosomique dans des

cellules d'ovaire de hamsters chinois, des études cytogéniques chez des souris et le test de létalité dominante.

## **Reproduction et tératologie**

Aucune dégradation de la fertilité ni de la reproduction n'a été constatée chez des rats mâles traités pendant 70 jours avant la reproduction ainsi que chez des femelles traitées pendant 14 jours avant la reproduction, ainsi que pendant la gestation et l'allaitement avec des doses de tartrate de brimonidine par voie orale. Cette étude n'a pas évalué la quantité de médicament dans le sang, mais on estime que la dose de tartrate de brimonidine la plus élevée (0,66 mg/kg/jour) a atteint une SSC égale à 60 fois celle que l'on retrouve chez les humains traités avec 1 goutte d'ALPHAGAN P<sup>®</sup> dans les deux yeux trois fois par jour.

Des études de tératogénicité ont été menées chez des rats et des lapins. Le tartrate de brimonidine n'était pas tératogénique quand il était administré par voie orale pendant les jours 6 à 15 de la gestation chez les rats et 6 à 18 chez les lapins. La dose la plus élevée de tartrate de brimonidine chez les rats (1,65 mg/kg/jour) et chez les lapins (3,33 mg/kg/jour) a atteint une SSC égale à 258 fois et à 17 fois, respectivement, la valeur estimée chez les humains traités avec 1 goutte d'ALPHAGAN P<sup>®</sup> dans les deux yeux trois fois par jour.

Après une dose par voie orale de <sup>14</sup>C-brimonidine chez des rates gravides, la brimonidine a traversé le placenta et est entrée dans la circulation fœtale de façon limitée, donnant lieu à des concentrations de <sup>14</sup>C brimonidine dans le sang du fœtus égales à 10 à 27 % de celle dans le sang de la mère. La brimonidine était prédominante dans le placenta, dans l'utérus et dans le foie du fœtus, mais pas dans le foie de la mère.

Le potentiel reproductif (survie, développement, comportement) des rats des générations F1 et F2 n'a pas été influencé par l'administration par voie orale de tartrate de brimonidine chez des rats de génération F0 de la gestation (jour 16) à l'allaitement (jour 20). Bien que la quantité de médicament dans le sang n'ait pas été déterminée dans cette étude, on estime que la dose élevée de tartrate de brimonidine (0,66 mg/kg/jour) a atteint une SSC égale à 60 fois la valeur estimée chez les humains traités avec 1 goutte d'ALPHAGAN P<sup>®</sup> dans les deux yeux trois fois par jour.

Aucun effet sur la reproduction et aucun effet tératologique n'ont été remarqués en lien avec le traitement dans le groupe des bébés rats de F1. Toutefois, une réduction du poids corporel a été observée avec une posologie de 1,65 mg base/kg/jour après 14 jours. Une réduction du poids corporel liée à la dose a été observée chez les rates mères à une dose de 0,66 et de 1,65 mg base/kg/jour après 15 jours.

Dans le cadre d'une étude menée chez des lapins, la prise de poids et la consommation de nourriture dans les groupes de dose faible et de dose intermédiaire étaient comparables à celles du groupe de contrôle. Deux des huit lapins à 3,3 mg base/kg/jour ont eu un avortement spontané (jour de gestation 21 ou 23) qui pourrait être lié à l'effet pharmacologique exagéré observé à ce niveau. Aucun avortement n'a eu lieu avec une posologie de 0,165 et de 0,66 mg base/kg/jour. L'autopsie de la mère n'avait généralement pas de résultats remarquables. Aucune preuve d'embryotoxicité, de toxicité du fœtus et de tératogénicité n'a été remarquée à une dose allant jusqu'à 3,3 mg base/kg/jour (environ 980 fois la dose oculaire humaine recommandée). Dans une autre étude sur 20 lapines mères auxquelles on administrait des doses allant jusqu'à 2,64 mg base/kg/jour par voie orale, le seul effet indésirable observé était une perte de poids pendant la période de dosage. Aucun effet embryolétal ni tératogénique n'a été observé.

## Références :

1. Barnebey H.S., Robin A.L., Zimmerman T.J., Morrison J.C. *et al.* The efficacy of brimonidine in decreasing elevations in intraocular pressure after laser trabeculoplasty. *Ophthalmology* 1993; 100: 1083-1088.
2. Burke J., Manlapaz C., Kharlamb A., Runde E., Padillo E., Spada C., Nieves A., Munk S., MacDonald T., Garst M., Rosenthal A., Batoosingh A., David R., Walt J., Wheeler L. Therapeutic use of  $\alpha$ 2-adrenoceptor agonists in glaucoma. Dans : Lanier S., Linbird L., eds. *Alpha2-adrenergic receptors: Structure, function and therapeutic implications*. Reading, Royaume-Uni, Harwood Academic Publishers, 1996 (sous presse).
3. Derik R.J., Walters T.R., Robin A.L. *et al.* Brimonidine tartrate: A one month dose response study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34(4): 929 (1138).
4. Pasquale L.R., Nordlund J.R., Robin A.L., Rudikoff M.T., Ordman J., Walt J.G., Chen K.S. A comparison of the cardiovascular and pulmonary effects of brimonidine 0.2%, timolol 0.5% and betaxolol suspension 0.25%. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34(4): 929 (1139).
5. Spaeth G.L., David R., Clevenger C.E., Perell H.F., Siegel L.I. The effects of brimonidine tartrate on the incidence of intraocular pressure (IOP) spikes following argon laser trabeculoplasty. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33(4): 1159 (2340).
6. Toris C.B., Camras C.B., Yablonski M.E. Effects of brimonidine on aqueous humour dynamics in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35(4): 2052 (3703).
7. Walters T.R., Repass R.L., Sargent J.P. *et al.* A pilot study of the efficacy and safety of AGN 190342-LF 0.02% and 0.08% in patients with elevated intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32(4): 988 (1572).
8. Rapports d'effets indésirables de médicaments déposés à Allergan Inc. 1997/98.
9. Lai, R.K., Hasson, D., Chun, T., et Wheeler, L. (1997). Neuroprotective effect of ocular hypotensive agent brimonidine. XIth congress of the European Society of Ophthalmology, 439-444.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

Pr **ALPHAGAN P®**

Tartrate de brimonidine à 0,15 %

**Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée après l'homologation d'ALPHAGAN P® pour la vente au Canada et il s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ALPHAGAN P®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.**

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

Les gouttes pour les yeux **ALPHAGAN P®** sont employées afin de maîtriser la pression intra-oculaire chez les personnes atteintes de glaucome à angle ouvert chronique ou d'hypertension oculaire.

**Les effets de ce médicament :**

**ALPHAGAN P®** est une solution ophtalmique conservée qui limite la quantité de liquide qui entre dans l'œil et qui augmente la quantité qui en sort. Ce faisant, elle réduit la pression à l'intérieur de l'œil.

**Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

N'utilisez pas **ALPHAGAN P®** dans les situations suivantes :

- Si vous êtes allergique au tartrate de brimonidine ou à un autre des ingrédients du produit (voir la liste d'ingrédients non médicinaux)
- Si vous suivez un traitement à l'inhibiteur de la monoamine-oxydase (MAO)
- Chez les nouveau-nés et les nourrissons (enfants de moins de 2 ans)

**L'ingrédient médicinal est :**

Tartrate de brimonidine

**Les ingrédients non médicinaux importants sont :**

0,005 % PURITE® comme agent de conservation, carboxyméthylcellulose de sodium, acide borique, borate de sodium décahydraté, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, chlorure de magnésium hexahydraté, chlorure de potassium, eau purifiée additionnée d'acide chlorhydrique ou d'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

**Les formes posologiques sont :**

Solution ophtalmique, tartrate de brimonidine à 0,15 %

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**ALPHAGAN P®** peut causer somnolence, fatigue et vision trouble. Ne conduisez pas, n'utilisez pas de machines lourdes et ne faites pas d'activités dangereuses ni d'activités demandant une certaine vigilance avant la disparition de ces symptômes.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser **ALPHAGAN P®** si :

- vous allaitez, vous êtes enceinte ou vous désirez devenir enceinte;
- vous êtes allergique au médicament ou à des médicaments similaires (demandez à votre médecin), ou encore à des ingrédients d'**ALPHAGAN P®** ou à des composants du contenant;
- vous prenez ou avez l'intention de prendre d'autres médicaments (sur ordonnance ou non) - particulièrement important si vous prenez des médicaments pour faire baisser votre pression artérielle ou pour traiter des maladies du cœur;
- vous portez des verres de contact. Il est recommandé d'enlever ses verres avant d'appliquer **ALPHAGAN P®** et d'attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Médicaments susceptibles d'interagir avec **ALPHAGAN P®** :

Dépresseurs du système nerveux central (alcool, barbituriques, opiacés, sédatifs et anesthésiques), médicaments pour le cœur et la pression artérielle comme les stimulants des récepteurs alpha-adrénergiques, médicaments du type bêta-bloquants (ophtalmiques et (ou) systémiques), antihypertenseurs, glucosides cardiotoniques, antidépresseurs tricycliques et clonidine.

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été menée pour **ALPHAGAN P®**.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

**Dose habituelle chez l'adulte :**

Normalement, il suffit de mettre une goutte d'**ALPHAGAN P®** dans chaque œil devant être traité trois fois par jour, à environ 8 heures d'intervalle, en suivant les instructions mentionnées plus bas.

N'utilisez pas le flacon si le sceau inviolable du col est brisé avant la première utilisation.

Étapes pour une utilisation adéquate d'ALPHAGAN P® :

1. Lavez-vous les mains. Renversez la tête en arrière et regardez le plafond.
2. Tirez délicatement la paupière inférieure vers le bas jusqu'à ce qu'une petite poche se forme.
3. Mettez le flacon à l'envers et comprimez-le délicatement afin de libérer une goutte dans chaque œil nécessitant un traitement.
4. Relâchez la paupière, et fermez l'œil traité pendant 30 secondes.



Si une goutte tombe à côté de l'œil, essayez à nouveau.

ALPHAGAN P® contient un agent de conservation, la PURITE®. Si vous portez des verres de contact, retirez-les avant d'utiliser ALPHAGAN P®. Attendez au moins 15 minutes après avoir mis les gouttes avant de les remettre.

Utilisez toujours ALPHAGAN P® en suivant les instructions exactes de votre médecin. Si vous utilisez ALPHAGAN P® en même temps que d'autres gouttes pour les yeux, attendez au moins cinq minutes entre les gouttes et ALPHAGAN P®.

Pour prévenir les infections, évitez tout contact entre l'embout du flacon et l'œil ou quoi que ce soit d'autre. Remettez le capuchon sur le flacon et fermez-le dès que vous avez fini de l'utiliser.

**Surdose :**

Si vous utilisez trop de gouttes par accident, reprenez votre régime ordinaire de trois fois par jour le lendemain. Si vous avez des inquiétudes, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez d'appliquer votre solution ophtalmique à l'heure prévue, appliquez-la lorsque vous vous en apercevez. Reprenez ensuite votre horaire posologique habituel recommandé par votre médecin. **N'essayez pas de rattraper le retard des doses oubliées en doublant la quantité à appliquer.**

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Très fréquent	Survient chez plus d'un patient sur 10
Fréquent	Survient chez entre 1 et 10 patients sur 100
Rare	Survient chez entre 1 et 10 patients sur 1 000

Les effets secondaires suivants peuvent survenir avec l'utilisation d'ALPHAGAN P®. S'ils persistent ou deviennent cause de préoccupations, consultez votre médecin.

**Très fréquent :**

- Rougeur oculaire

**Fréquent :**

- Allergie oculaire
- Démangeaisons oculaires
- Troubles de la vue
- Petites bosses à la surface de l'œil
- Sécheresse de la bouche
- Sensation de brûlure et de picotement à l'œil
- Sécheresse oculaire
- Sensation de corps étranger dans l'œil
- Larmolement
- Gonflement de l'œil et de la paupière
- Rougeurs et démangeaisons de la paupière
- Douleur oculaire
- Yeux collants
- Sensibilité à la lumière
- Inflammation de la surface de l'œil
- Baisse de la vue
- Mal de tête
- Faiblesse
- Congestion ou écoulement nasal

**TYPES D'EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet		Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement si le symptôme ou l'effet est grave	Dans tous les cas	
Rare	Bradycardie/ baisse de la fréquence cardiaque Hypotension/ baisse de la pression artérielle		✓  ✓	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'ALPHAGAN P<sup>®</sup>, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

ALPHAGAN P<sup>®</sup> devrait être conservé dans son contenant original à une température de 15 °C à 25 °C. Jeter la solution inutilisée à la fin du traitement.

Ne pas utiliser les gouttes après la date d'expiration (« Exp ») inscrite sur le flacon et sur la boîte.

Garder hors de la portée des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
  - par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse 0701D  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*Remarque : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur, Allergan inc. au : 1-800-668-6424

Allergan inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : Le 31 août 2015

©2013 Allergan inc., Markham, Ontario, L6G 0B5.

® Marques appartenant à Allergan Inc. Tous droits réservés.