

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr ALPHAGAN P®

Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine

Solution, 0,15 % p/v, pour usage ophtalmique

Stimulant des récepteurs α_2 adrénergiques relativement sélectif

Code ATC : S01EA05

Allergan Inc.
85, boul. Enterprise, bureau 500
Markham (Ontario)
L6G 0B5

Date d'autorisation initiale :
4 novembre 2003

Date de révision :
22 juin 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 260127

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Aucune au moment de l'autorisation la plus récente.	

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	4
4.4 Administration	5
4.5 Dose omise	5
5 SURDOSAGE.....	5
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
7.1 Populations particulières.....	7
7.1.1 Femmes enceintes	7
7.1.2 Femmes qui allaitent	7
7.1.3 Enfants	8
7.1.4 Personnes âgées	8
8 EFFETS INDÉSIRABLES	8
8.1 Aperçu des effets indésirables	8
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	8
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants	10

8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	10
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	11
9.3	Interactions médicament-comportement.....	11
9.4	Interactions médicament-médicament.....	11
9.5	Interactions médicament-aliment.....	11
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	11
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	12
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	12
10.1	Mode d'action	12
10.2	Pharmacodynamie.....	13
10.3	Pharmacocinétique.....	14
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	15
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	16
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	17
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
14	ÉTUDES CLINIQUES	18
14.1	Études cliniques par indication.....	18
	Maîtrise de la pression intra-oculaire	18
15	MICROBIOLOGIE.....	21
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	21

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ALPHAGAN P® (tartrate de brimonidine) est indiqué pour :

- maîtriser la pression intra-oculaire chez les personnes atteintes de glaucome à angle ouvert chronique ou d'hypertension oculaire.

1.1 Enfants

Enfants (moins de 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'ALPHAGAN P n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population. Plusieurs effets indésirables graves ont été signalés à la suite de l'utilisation de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % chez des enfants. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7.1.3 Enfants](#) et [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants](#).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (65 ans ou plus) : En général, aucune différence en termes d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les patients adultes et les patients âgés.

2 CONTRE-INDICATIONS

ALPHAGAN P est contre-indiqué chez :

- les patients qui présentent une hypersensibilité au tartrate de brimonidine, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 [FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#);
- les patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO);
- les nouveau-nés et les nourrissons (enfants de moins de 2 ans).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Il faut conseiller au patient qui doit subir une intervention chirurgicale oculaire ou qui présente un quelconque trouble oculaire de demander immédiatement à son médecin s'il peut continuer d'utiliser le flacon actuel.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- La dose recommandée est d'une goutte d'ALPHAGAN P dans chaque œil atteint, trois fois par jour (TID), à environ huit heures d'intervalle.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

4.4 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 de l'embout par des bactéries qui pourraient causer des infections oculaires. L'utilisation d'une solution contaminée dans l'œil présente des risques oculaires graves pouvant se solder par une perte de vision.

Verres de contact souples :

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

4.5 Dose omise

Le patient doit s'instiller la dose omise dès qu'il constate l'omission et s'administrer la prochaine dose selon l'horaire posologique habituel. Il ne doit pas tenter de rattraper la dose omise en s'instillant plus d'une dose à la fois.

5 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 est 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® dans le cadre d'un traitement médical du glaucome congénital ou qui ont ingéré le médicament de façon accidentelle. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, notamment en cas d'ingestion accidentelle, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Ophtalmique	Solution, 0,15 % p/v	Contient du PURITE® à 0,005 % p/v (complexe oxychloro stabilisé [à partir de chlorite, de chlorate et de dioxyde de chlore]) comme agent de conservation, de l'acide borique, du chlorure de calcium dihydraté, du chlorure de magnésium hexahydraté, du chlorure de potassium, de l'eau purifiée additionnée d'acide chlorhydrique ou d'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, du borate de sodium décahydraté, de la carboxyméthylcellulose de sodium et du chlorure de sodium. Le pH de la solution ALPHAGAN P va de 6,6 à 7,4.

ALPHAGAN P est stérile et est fourni en flacons compte-gouttes en plastique opaque sarcelle de 5 et 10 mL munis d'un bouchon mauve.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

POUR USAGE TOPIQUE OPHTALMIQUE SEULEMENT.

Cancérogénèse et mutagenèse

Aucun effet cancérogène 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 1,0 mg base/kg/jour de tartrate de brimonidine, respectivement. Ces doses ont été associées à des concentrations plasmatiques du médicament respectivement 106 et 145 fois supérieures à la celle estimée chez les humains traités par une goutte d'ALPHAGAN P dans chaque œil, TID.

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.

Appareil cardiovasculaire

Bien qu'ALPHAGAN P ait eu des effets minimes 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 cardiovasculaire grave.

ALPHAGAN P 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.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

ALPHAGAN P, 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 de diminution de la vigilance.

ALPHAGAN P 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.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

ALPHAGAN P n'ayant pas fait l'objet d'études chez les personnes atteintes d'une insuffisance hépatique, il faut l'utiliser avec prudence chez ces personnes.

Fonctions mentale et psychique

ALPHAGAN P doit être utilisé avec prudence chez les personnes souffrant de dépression.

Fonction rénale

ALPHAGAN P n'ayant pas fait l'objet d'études chez les personnes atteintes d'une insuffisance rénale, il faut l'utiliser avec prudence chez ces personnes.

Sensibilité et résistance

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Des études sur la tératogénicité n'ont indiqué aucun effet indésirable chez les rats et les lapins qui ont reçu par voie orale des doses respectives 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 258 et 17 fois supérieures, respectivement, aux valeurs similaires estimées chez les humains traités par une goutte d'ALPHAGAN P dans chaque œil, TID.

ALPHAGAN P 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 (le rapport entre la substance d'origine médicamenteuse présente dans le sang du fœtus et 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 doit être utilisé pendant la grossesse seulement si les bienfaits éventuels pour la mère justifient les risques possibles pour le fœtus.

7.1.2 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 chez le rat, on l'a décelée dans le lait maternel des animaux. Il faut décider s'il vaut

mieux interrompre le traitement à ALPHAGAN P ou cesser l'allaitement, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

7.1.3 Enfants

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 indésirables graves ont été signalés à la suite de l'utilisation de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % chez des nourrissons âgés de 28 jours à trois mois. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants](#).

Enfants (de 2 à 18 ans) : L'utilisation d'ALPHAGAN P en pédiatrie n'est actuellement pas recommandée. Plusieurs effets indésirables graves ont été signalés à la suite de l'utilisation de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % chez des enfants. Voir [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants](#).

7.1.4 Personnes âgées

En général, aucune différence en termes d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les patients adultes et les patients âgés. La C_{max} 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 de façon significative par l'âge.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans les deux études cliniques de phase III d'une durée de 12 mois menées sur ALPHAGAN P, les effets indésirables du médicament signalés le plus souvent globalement étaient une hyperémie conjonctivale (18,2 %), une conjunctivite allergique (9,2 %), un prurit oculaire (8,2 %), des troubles de la vue (6,1 %), une folliculose conjonctivale (5,5 %), une sensation de brûlure dans l'œil (5,3 %) et une sécheresse oculaire (5,3 %). La plupart des effets indésirables liés au traitement étaient de nature oculaire et d'intensité légère ou modérée. Des effets indésirables graves ont été signalés chez 8,9 % des patients traités par ALPHAGAN P. On a jugé qu'aucun des effets indésirables graves n'était lié au traitement étudié. L'effet indésirable le plus fréquent ayant mené à l'abandon de l'étude était une conjunctivite allergique survenue chez 7,4 % des patients traités par ALPHAGAN P.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Tableau 2 – Effets indésirables liés au traitement à ALPHAGAN P survenus dans ≥ 1 % des cas

	Brimonidine- PURITE à 0,15 % n = 380 (%)	Brimonidine- PURITE à 0,2 % n = 383 (%)	ALPHAGAN n = 383 (%)
Troubles oculaires			
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 %)
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 %)
Troubles gastro-intestinaux			
sécheresse de la bouche	20 (5,3 %)	36 (9,4 %)	40 (10,4 %)
Troubles généraux et atteintes au site d'administration			
asthénie	6 (1,6 %)	8 (2,1 %)	16 (4,2 %)

	Brimonidine- PURITE à 0,15 % n = 380 (%)	Brimonidine- PURITE à 0,2 % n = 383 (%)	ALPHAGAN n = 383 (%)
Troubles du système nerveux			
mal de tête	9 (2,4 %)	7 (1,8 %)	7 (1,8 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales			
rhinite	4 (1,1 %)	2 (0,5 %)	1 (0,3 %)

Au cours d'études cliniques menées chez des patients (n = 380) recevant ALPHAGAN P, les effets indésirables 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 dans le [Tableau 2](#). 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 2](#) à l'aide de la classification des systèmes organiques MedDRA.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

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 à 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 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. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1.3 Enfants](#).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été déterminés pendant l'utilisation après commercialisation d'ALPHAGAN P 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 atteintes au site d'administration : fatigue

Troubles du système immunitaires : hypersensibilité

Troubles du système nerveux : étourdissement, somnolence

Les effets indésirables suivants ont été déterminés pendant l'utilisation après commercialisation d'ALPHAGAN 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 cardiaques : palpitations / arythmies (notamment une bradycardie et une tachycardie)

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

Troubles du système immunitaires : hypersensibilité

Troubles du système nerveux : syncope

Troubles psychiatriques : dépression

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : réaction cutanée

Troubles vasculaires : hypotension

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

ALPHAGAN P 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.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune étude d'interactions médicament-comportement en bonne et due forme n'a été menée sur ALPHAGAN P.

9.4 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 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. 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 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 système nerveux central (SNC) (p. ex., alcool, barbituriques, opiacés, sédatifs et anesthésiques).

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode 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 hétérogreffes 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 cardiovasculaires.

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 réduit la PIO en diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse et en augmentant la circulation uvéosclérale.

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^e jour) d'application deux fois par jour (BID) d'une goutte de tartrate de brimonidine à 0,2 % à un œil et d'excipient à l'autre œil, à double insu. Les résultats de cette étude (moyenne $\pm$ écart-type) sont inscrits dans le [Tableau 3](#) et révèlent que la brimonidine réduit la PIO chez les humains en réduisant le débit aqueux entrant et en augmentant la circulation uvéosclérale.

Tableau 3 – Effet de la brimonidine sur la dynamique de l'humeur aqueuse

	Œil témoin		Œil traité	
	Au départ	Jour 8	Au départ	Jour 8
PIO	21,3 $\pm$ 1,0	20,0 $\pm$ 0,6*	20,6 $\pm$ 0,8	15,9 $\pm$ 0,6*†
Fa	2,6 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,1*	2,5 $\pm$ 0,2	2,0 $\pm$ 0,1*
Fu _{fl}	0,35 $\pm$ 0,20	0,50 $\pm$ 0,17	0,12 $\pm$ 0,28	0,65 $\pm$ 0,16*
Fu _{ton}	0,28 $\pm$ 0,31	0,08 $\pm$ 0,35	0,25 $\pm$ 0,37	1,02 $\pm$ 0,11*†
C _{fl}	0,22 $\pm$ 0,03	0,16 $\pm$ 0,02*	0,22 $\pm$ 0,03	0,21 $\pm$ 0,03
C _{ton}	0,17 $\pm$ 0,01	0,19 $\pm$ 0,02	0,19 $\pm$ 0,03	0,16 $\pm$ 0,02
Pev	8,9 $\pm$ 0,5	8,5 $\pm$ 0,4	8,8 $\pm$ 0,5	9,2 $\pm$ 0,3

* $p \leq 0,05$ par rapport au début
† $p \leq 0,05$ par rapport au groupe témoin
Fa = circulation aqueuse (mL/min)
C_{fi} = capacité de circulation (mL/min/mm Hg)
PIO = pression intra-oculaire (mm Hg)
C_{ton} = facilité de circulation tonographique (mL/min/mm Hg)
Pev = pression veineuse épisclérale (mm Hg)
Fu_{fi} = circulation uvéosclérale par fluorophotométrie (mL/min)
Fu_{ton} = circulation uvéosclérale par tonographie (mL/min)

10.2 Pharmacodynamie

ALPHAGAN P n'a aucun effet sur la fonction pulmonaire ou la tachycardie d'effort. Les effets cardiovasculaires d'ALPHAGAN P 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.

Dans des études à court terme (maximum de quatre jours) menées sur des volontaires normaux en santé, les solutions de tartrate de brimonidine avec chlorure de benzalkonium comme agent de conservation ont réduit la 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 à 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 0,5 % de tartrate de brimonidine 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 à 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 à 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 à 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 à 0,2 % et de 31 % avec la solution à 0,5 %. Le tartrate de brimonidine à 0,5 % était toutefois associé à une incidence d'effets indésirables supérieure à celle des solutions à 0,2 % et 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 à 0,5 % que pour celle à 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 prises le jour indiquaient que le tartrate de brimonidine à 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 (administrée BID. ou TID) par comparaison à ALPHAGAN, Timoptic® et l'excipient. Les solutions de brimonidine-PURITE à 0,1 % et 0,2 % ont considérablement réduit la PIO par comparaison à l'excipient, lorsqu'elles ont été administrées BID ou TID. Par contre, la brimonidine-PURITE à 0,1 % était moins efficace que la brimonidine-PURITE à 0,2 %, ALPHAGAN et Timoptic, quelle que soit la posologie. Les solutions de brimonidine-PURITE à 0,1 % et 0,2 % avaient toutes deux un profil d'innocuité acceptable.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 4 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la brimonidine chez des volontaires en santé

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	t_½ (h)	SSC_{0-8 h}
	0,1 %			
TID pendant 7 jours – moyenne	0,03	1,5	1,88	0,136
	0,2 %			
TID pendant 7 jours – moyenne	0,0647	1,35	1,95	0,245

Absorption

À la suite de l'instillation oculaire de la solution ophtalmique de brimonidine-PURITE à 0,1 % ou 0,2 % (tartrate de brimonidine à 0,1 % et 0,2 % avec PURITE comme agent de conservation), 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.

Les concentrations plasmatiques de brimonidine et les concentrations de glucose dans le sérum pendant le traitement au tartrate de brimonidine TID 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 à 0,1 % et 0,2 % avec PURITE comme agent de conservation 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 à 0,2 % avec PURITE comme agent de conservation, elles étaient comparables à celles mesurées pendant le traitement à la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine avec du chlorure de benzalkonium comme agent de

conservation (ALPHAGAN). On s'attend à ce que la $C_{\max}$ plasmatique pendant le traitement TID avec la solution ophtalmique ALPHAGAN P (tartrate de brimonidine) à 0,15 % soit d'environ 47,4 pg/mL, par comparaison à 58,5 pg/mL pendant le traitement BID avec ALPHAGAN. L'accumulation systémique était minime. La brimonidine n'a pas influencé l'élimination systémique du glucose, ni le taux de glucose dans le sérum.

L'absorption systémique de la brimonidine après l'administration oculaire d'une dose unique (dans les deux yeux) de tartrate de brimonidine à 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 à 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_{0-4} 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).

Métabolisme

La brimonidine est métabolisée principalement par le foie.

Élimination

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. Le médicament et ses métabolites sont excrétés principalement par voie urinaire. Environ 87 % d'une dose radioactive administrée par voie orale a été éliminée en moins de 120 heures, et 74 % de celle-ci a été détectée dans l'urine.

Populations particulières et états pathologiques

- **Personnes âgées :** 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 à 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.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

ALPHAGAN P doit être conservé entre 15 à 25 °C. Jeter la solution inutilisée à la fin du traitement.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

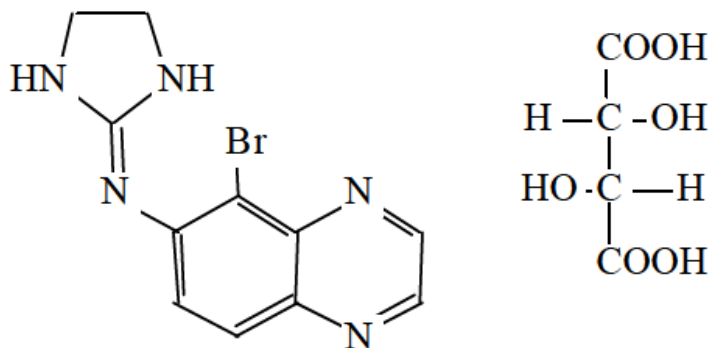
Il faut conseiller aux patients d'éviter que l'embout du flacon touche l'œil ou toute autre surface, car ce contact pourrait entraîner la contamination de la solution. Se reporter à la section [4.4 Administration](#) pour de plus amples renseignements.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	Tartrate de brimonidine
Nom chimique :	L-tartrate de 5-bromo-6-(2-imidazolidinylideneamino) quinoxaline
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{11}H_{10}BrN_5 \cdot C_4H_6O_6$ et 442,24 g/mol
Formule développée :	



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 propylèneglycol (~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.
-------------------------------	--

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Maîtrise de la pression intra-oculaire

Tableau 5 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur la maîtrise de la pression intra-oculaire

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets		Âge moyen (plage)	Sexe (H/F)
			Nombre ayant commencé l'étude	Nombre ayant 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 mCL) dans chaque œil trois fois par jour 12 mois	593	398 ALPHAGAN P à 0,15 % = 131 ALPHAGAN P à 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 mCL) dans chaque œil trois fois par jour 12 mois	554	344 ALPHAGAN P à 0,15 % = 117 ALPHAGAN P à 0,2 % = 110 ALPHAGAN = 117	65,3 (22,90)	43,0 %/ 57,0 %
Remarque : GAO = glaucome à angle ouvert, HTO = hypertension oculaire						

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 et du brimonidine-PURITE à 0,2 % par comparaison à la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % avec du chlorure de benzalkonium comme agent de conservation (ALPHAGAN), administrés TID à des patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire. Les valeurs de PIO au départ et après 12 mois d'utilisation d'ALPHAGAN P et d'ALPHAGAN sont résumées dans le

[Tableau](#) , ci-dessous.

Tableau 6 – Résultats des études 190342-007 et 190342-008 sur la maîtrise de la pression intra-oculaire – Valeurs de pression intra-oculaire (mm Hg) dans les études de phase 3 (analyse des sujets en ITT et des dernières observations reportées)

		Étude 190342-007		Étude 190342-008	
		ALPHAGAN P (0,15 %)	ALPHAGAN (0,2 %)	ALPHAGAN P (0,15 %)	ALPHAGAN (0,2 %)
		n = 197	n = 199	n = 184	n = 184
Au départ	Heure-0				
	Moyenne	24,9	24,7	24,9	25,3
	Heure-2				
	Moyenne	23,1	23,0	23,6	24,1
	Heure-7				
	Moyenne	21,8	21,9	22,4	23,0
	Heure-9				
	Moyenne	21,7	21,6	22,4	23,1
12 ^e mois	Heure-0				
	Moyenne (variation moyenne par rapport à la valeur de départ)	21,6 (-3,3)	21,3 (-3,4)	22,3 (-2,6)	22,7 (-2,6)
	IC ^a	(-0,61, 1,01)		(-1,44, 0,45)	
	Heure-2				
	Moyenne (variation moyenne par rapport à la valeur de départ)	18,6 (-4,5)	18,1 (-4,9)	19,3 (-4,3)	19,3 (-4,8)
	IC ^a	(-0,35, 1,16)		(-0,62, 1,09)	
	Heure-7				
	Moyenne (variation moyenne par rapport à la valeur de départ)	19,9 (-1,9)	19,6 (-2,3)	20,4 (-2,0)	21,0 (-2,0)
	IC ^a	(-0,59, 0,92)		(-1,09, 0,58)	
	Heure-9				
	Moyenne (variation moyenne par rapport à la valeur de départ)	17,9 (-3,8)	17,4 (-4,2)	18,5 (-3,9)	18,5 (-4,6)
	IC ^a	(-0,27, 1,18)		(-0,41, 1,29)	
a = intervalle de confiance de 95 % pour la différence entre les concentrations d'ALPHAGAN P et d'ALPHAGAN					
Remarque :					
n = nombre de patients au départ.					
IC = Intervalle de confiance.					
Aucune signification statistique entre ALPHAGAN P et ALPHAGAN n'a été établie dans le cadre d'analyses intragroupes des changements par rapport au départ à l'aide d'un test de t jumelé (à toutes les heures, la valeur prédictive était < 0,001).					

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

Les analyses de l'efficacité effectuées au cours de ces deux études cliniques ont indiqué qu'ALPHAGAN P était non inférieur à ALPHAGAN 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 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. Parmi les effets indésirables les plus fréquemment observés (incidence $\geq 3,9$ %) dans le groupe ALPHAGAN P, le nombre de cas signalés était généralement inférieur à celui d'ALPHAGAN. Au sein du groupe ALPHAGAN P, un pourcentage sensiblement moindre de patients a présenté des effets indésirables tels que conjonctivite allergique, sécheresse de la bouche, asthénie ou somnolence.

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

15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement sur la microbiologie n'est exigé pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

La dose létale médiane (DL₅₀) 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 DL₅₀ et DLM de chaque étude sont indiquées ci-dessous :

Espèce	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)*	DLM (mg/kg)*
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 DLM.

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 épaississement 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 à 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 légères et de courte durée liées à la dose (jusqu'à 2,2 fois) 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 P dans les deux yeux, TID.

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 permis d'atteindre 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 P dans les deux yeux, TID.

Génotoxicité : 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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : 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 donné une SSC égale à 60 fois celle que l'on retrouve chez les humains traités avec 1 goutte d'ALPHAGAN P dans les deux yeux, TID.

Des études de tératogénicité ont été menées chez des rats et des lapins. Le tartrate de brimonidine n'était pas tératogène 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 donné une SSC égale à 258 fois et à 17 fois, respectivement, la valeur estimée chez les humains traités avec 1 goutte d'ALPHAGAN P dans les deux yeux, TID.

Après l'administration par voie orale d'une dose de brimonidine marquée au ^{14}C à 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 brimonidine marquée au ^{14}C 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 donné une SSC égale à 60 fois la valeur estimée chez les humains traités avec 1 goutte d'ALPHAGAN P dans les deux yeux, TID.

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 témoin. 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 tératogène n'a été observé.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **ALPHAGAN P®**

solution ophtalmique de tartrate de brimonidine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **ALPHAGAN P** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **ALPHAGAN P** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on ALPHAGAN P?

- Les gouttes pour les yeux ALPHAGAN P sont employées afin de maîtriser la pression intra-oculaire chez les adultes atteints :
 - de glaucome à angle ouvert chronique (une affection qui endommage le nerf optique de l'œil);
 - d'hypertension oculaire (pression élevée dans l'œil).

Comment ALPHAGAN P agit-il?

ALPHAGAN P est une solution ophtalmique 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. Elle contient un agent de conservation.

Quels sont les ingrédients d'ALPHAGAN P?

Ingrédient médicinal : tartrate de brimonidine

Ingrédients non médicinaux : PURITE® à 0,005 % p/v comme agent de conservation, acide borique, 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, borate de sodium décahydraté, carboxyméthylcellulose de sodium et chlorure de sodium.

ALPHAGAN P se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution ophtalmique, 0,15 % p/v

N'utilisez pas ALPHAGAN P dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au tartrate de brimonidine, à un autre des ingrédients du produit ou à un constituant du contenant d'ALPHAGAN P (voir la section **Quels sont les ingrédients d'ALPHAGAN P?**);
- vous suivez un traitement à l'inhibiteur de la monoamine-oxydase (MAO).

- ALPHAGAN P ne doit pas être administré aux enfants âgés de moins de 2 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ALPHAGAN P, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous allaitez, vous êtes enceinte ou vous désirez devenir enceinte;
- si vous avez actuellement ou avez déjà eu des problèmes de cœur ou de vaisseaux sanguins;
- si vous avez actuellement ou avez déjà eu des problèmes de circulation qui entraînent l'engourdissement et le blanchiment des orteils et des doigts. C'est ce qu'on appelle le phénomène de Raynaud;
- si vous souffrez ou avez déjà souffert d'hypotension (pression artérielle basse);
- si vous prenez ou avez l'intention de prendre d'autres médicaments – particulièrement important si vous prenez des médicaments pour faire baisser votre pression artérielle ou pour traiter des maladies du cœur;
- si vous avez actuellement ou avez déjà eu des problèmes de foie;
- si vous avez actuellement ou avez déjà eu des problèmes de rein;
- si vous souffrez ou avez déjà souffert de dépression;
- si vous devez subir ou avez subi une chirurgie de l'œil;
- si vous présentez un trouble de l'œil en raison d'une infection ou d'une blessure;
- si vous portez des verres de contact. Il faut retirer les verres de contact avant l'application d'ALPHAGAN P et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

Autres mises en garde

Informez immédiatement votre professionnel de la santé :

- si vous devez subir ou avez subi une chirurgie de l'œil;
- si vous présentez un trouble de l'œil en raison d'une infection ou d'une blessure.

Demandez à votre professionnel de la santé si vous devez continuer à utiliser ALPHAGAN P.

Conduite de véhicules ou utilisation de machines :

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

Enfants (de 2 à 18 ans) :

L'utilisation d'ALPHAGAN P n'est **pas recommandée** actuellement chez les enfants, car de nombreux effets secondaires graves ont été signalés en lien avec l'administration de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % à des enfants.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec ALPHAGAN P :

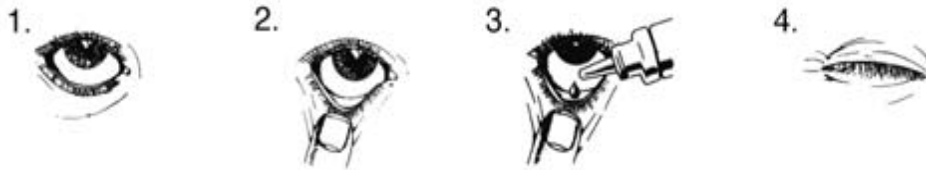
- antihypertenseurs (médicaments utilisés pour traiter l'hypertension (pression artérielle élevée);
- glucosides cardiotoniques (médicaments utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque et les battements de cœur irréguliers);
- dépresseurs du système nerveux central (alcool, barbituriques, opiacés, sédatifs et anesthésiques);
- clonidine (médicament utilisé pour traiter l'hypertension et le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité [TDAH]);
- médicaments pour le cœur et la pression artérielle comme les stimulants des récepteurs alpha-adrénergiques;
- médicaments du type bêta-bloquants (ophtalmiques et [ou] systémiques), utilisés pour traiter l'hypertension et les battements de cœur irréguliers;
- antidépresseurs tricycliques (médicaments utilisés pour traiter la dépression).

Comment ALPHAGAN P s'administre-t-il?

- N'utilisez pas le flacon si le sceau inviolable du col est brisé avant la première utilisation.
- ALPHAGAN P contient un agent de conservation appelé 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 à la lettre les directives de votre professionnel de la santé.
- Si vous utilisez ALPHAGAN P en même temps que d'autres gouttes pour les yeux, laissez s'écouler au moins cinq minutes entre l'administration des gouttes et l'administration d'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.

Suivez les étapes ci-dessous pour une utilisation adéquate d'ALPHAGAN P :

1. Lavez-vous les mains. Inclinez votre tête vers l'arrière et fixez le plafond. (Voir l'image 1)
2. Tirez doucement votre paupière inférieure pour former une petite poche. (Voir l'image 2)
3. Retournez le flacon et appuyez délicatement pour libérer une goutte dans la petite pochette de la paupière. Si la goutte tombe à côté de votre œil, recommencez. (Voir l'image 3)
4. Relâchez votre paupière inférieure et fermez votre œil pendant 30 secondes. (Voir l'image 4)



5. Répétez les étapes 1 à 4 dans l'autre œil si les deux yeux ont besoin d'un traitement.

Dose habituelle

En suivant les instructions ci-dessus, mettez une goutte d'ALPHAGAN P dans l'œil atteint trois fois par jour, à environ 8 heures d'intervalle.

Surdose

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

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même **avez pris ou reçu** une trop grande quantité d'ALPHAGAN P, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ALPHAGAN P ?

Lorsque vous prenez ALPHAGAN P, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- sensation de corps étranger dans l'œil
- réaction allergique
- vision trouble
- sensation de brûlure et de picotement à l'œil
- contraction de la pupille de l'œil
- dépression
- étourdissement
- somnolence
- sécheresse oculaire
- sécheresse de la bouche
- gonflement de l'œil et de la paupière

- allergie oculaire
- douleur oculaire
- baisse de la vue
- écoulement oculaire
- irritation oculaire
- évanouissement
- faiblesse
- mal de tête
- inflammation de la surface de l'œil
- inflammation de la pupille de l'œil
- démangeaisons des yeux et des paupières
- sensibilité à la lumière
- rougeurs et démangeaisons des yeux et des paupières
- réaction cutanée
- petites bosses à la surface de l'œil
- yeux collants
- congestion ou écoulement nasal
- gonflement de la pupille de l'œil
- troubles de la vue
- larmoiement

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
RARE			
Bradycardie (battements de cœur anormalement lents)		✓	
Hypotension (pression artérielle basse) : étourdissement, évanouissement, sensation de vertige, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (peut survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout)		✓	
Tachycardie (battements de cœur anormalement rapides) : étourdissement, sensation de vertige, essoufflement, cœur qui débat		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

ALPHAGAN P devrait être conservé dans son contenant original à une température de 15 à 25 °C. Jetez la solution inutilisée à la fin du traitement.

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

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur ALPHAGAN P :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), ou le site Web du fabricant (www.allergan.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-668-6424.

Le présent feuillet a été rédigé par Allergan Inc.

Dernière révision le 22 juin 2022.