

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 APO-BRIMONIDINE

(tartrate de brimonidine)

Solution ophtalmique à 0,2 % p/v

Stimulant des récepteurs α_2 adrénergiques
relativement sélectif

Traitement de l'hypertension intraoculaire

Apotex Inc.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

DATE DE RÉVISION :
16 juin 2014

Numéro de contrôle : 170373

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
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 ET ADMINISTRATION	9
SURDOSAGE	9
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	12
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	12
ESSAIS CLINIQUES	13
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	14
TOXICOLOGIE	17
RÉFÉRENCES	21
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	22

Pr APO-BRIMONIDINE
(tartrate de brimonidine)
Solution ophtalmique à 0,2 % p/v

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RÉSUMÉ DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux d'importance sur le plan clinique
Ophtalmique	Solution, tartrate de brimonidine à 0,2 % p/v	acide citrique, alcool polyvinylique, chlorure de benzalkonium à 0,005 % (agent de conservation), chlorure de sodium, citrate de sodium et eau pour injection. Il est possible que de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium soient ajoutés pour ajuster le pH.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La solution ophtalmique APO-BRIMONIDINE (tartrate de brimonidine) à 0,2 % est indiquée pour maîtriser la pression intraoculaire chez les personnes atteintes de glaucome à angle ouvert chronique ou d'hypertension oculaire.

Gériatrie (65 ans ou plus) :

Aucune différence sur les plans de l'innocuité ou de l'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, ce qui indique que 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 de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % 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 à 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 de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % 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 à 0,2 % chez des enfants. **(Voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Signalements d'effets indésirables graves chez des patients pédiatriques.)**

CONTRE-INDICATIONS

La solution ophtalmique APO-BRIMONIDINE (tartrate de brimonidine) à 0,2 % p/v est contre-indiquée 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 OPHTHALMIQUE SEULEMENT.

Carcinogénèse et mutagénèse

Aucun effet cancérigène relativement au 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 orales sont respectivement environ 830 et 330 fois supérieures à la dose ophtalmique humaine quotidienne maximale de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % (0,003 mg base/kg/jour), en fonction du poids d'un humain de 60 kg.

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 que la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % 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.

La solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % doit être utilisée 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

La solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % n'ayant pas fait l'objet d'études chez les personnes atteintes d'une insuffisance hépatique ou rénale, il faut l'utiliser avec prudence chez ces personnes.

Ophtalmologie

L'agent de conservation contenu dans la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 %, le chlorure de benzalkonium, peut être absorbé par les verres de contact souples. Il faut signaler aux personnes qui portent des verres de contact souples d'attendre au moins 15 minutes avant de les remettre après l'instillation d'APO-BRIMONIDINE.

Des réactions d'hypersensibilité oculaire différées ont été signalées après l'utilisation de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 %; certains cas auraient été liés à une hausse de la pression intraoculaire (PIO) (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Psychiatrie

La solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % doit être utilisée avec prudence chez les personnes souffrant de dépression.

Sensibilité et résistance

La solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % doit être utilisée 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 indésirable 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, c'est-à-dire respectivement environ 550 et 1110 fois la dose ophtalmique humaine quotidienne maximale de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 %, en fonction du poids d'un humain de 60 kg.

La solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % 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. APO-BRIMONIDINE 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 humain même si, dans les études menées chez l'animal, il a été démontré qu'elle était excrétée dans le lait maternel. Il faut décider s'il vaut mieux interrompre le traitement à la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % 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'APO-BRIMONIDINE 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 à 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 de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % 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 à 0,2 % chez des enfants. (Voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Signalements d'effets indésirables graves chez des patients pédiatriques).

Risques professionnels

APO-BRIMONIDINE, 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'amoindrissement de la capacité de réaction mentale.

La solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % 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.

Selon les données d'innocuité de deux études cliniques clés et de trois études connexes menées sur la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 %, la plupart des effets indésirables étaient passagers et rarement assez graves pour que l'on doive cesser le traitement. 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 la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % survenus dans ≥ 1 % des cas

Terme préféré pour la classification des systèmes organiques ^a	Brimonidine 0,2 % n = 717 (%)	Timolol 0,5 % n = 413 (%)
Troubles oculaires		
hyperémie oculaire	178 (24,8 %)	104 (25,2 %)
sensation de brûlure et de picotement	161 (22,5 %)	180 (43,6 %)
vue brouillée	124 (17,3 %)	93 (22,5 %)
sensation de corps étranger dans l'œil	111 (15,5 %)	69 (16,7 %)
coloration ou érosion de la cornée	72 (10,0 %)	48 (11,6 %)
réactions allergiques oculaires ^b	71 (9,9 %)	1 (0,2 %)
prurit oculaire	70 (9,8 %)	42 (10,2 %)
follicules conjonctivaux	69 (9,6 %)	23 (5,6 %)
photophobie	53 (7,4 %)	42 (10,2 %)
sécheresse oculaire	50 (7,0 %)	40 (9,7 %)
érythème de la paupière	44 (6,1 %)	22 (5,3 %)
douleur oculaire	43 (6,0 %)	18 (4,4 %)
trouble de larmoiement	40 (5,6 %)	21 (5,1 %)
œdème conjonctival	38 (5,3 %)	26 (6,3 %)
œdème de la paupière	35 (4,9 %)	13 (3,1 %)
blanchiment de la conjonctive	27 (3,8 %)	16 (3,9 %)
blépharite	26 (3,6 %)	12 (2,9 %)
irritation oculaire	22 (3,1 %)	6 (1,5 %)
détérioration de la vision	19 (2,6 %)	15 (3,6 %)
écoulement conjonctival	10 (1,4 %)	7 (1,7 %)

Terme préféré pour la classification des systèmes organiques ^a	Brimonidine 0,2 % n = 717 (%)	Timolol 0,5 % n = 413 (%)
papilles conjonctivales	7 (1,0 %)	9 (2,2 %)
Affections gastro-intestinales		
sécheresse de la bouche	185 (25,8 %)	69 (16,7 %)
symptômes gastro-intestinaux	22 (3,1 %)	14 (3,4 %)
altérations du goût	10 (1,4 %)	5 (1,2 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
asthénie	20 (2,8 %)	7 (1,7 %)
fatigue/somnolence	109 (15,2 %)	62 (15,0 %)
autre effet systémique	32 (4,5 %)	25 (6,1 %)
Affections du système nerveux		
mal de tête	117 (16,3 %)	83 (20,1 %)
étourdissements	30 (4,2 %)	15 (3,6 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
troubles des voies respiratoires supérieures	43 (6,0 %)	21 (5,1 %)
sécheresse nasale	7 (1,0 %)	4 (1,0 %)

a Termes préférés et classification des systèmes organiques MedDRA.

b Il est à noter que les réactions allergiques oculaires comprennent la blépharite allergique, la blépharoconjonctivite allergique, la conjonctivite allergique, la réaction allergique (oculaire) et la conjonctivite folliculaire.

Effets indésirables du médicament moins fréquents lors d'études cliniques (< 1 %)

Affections cardiaques : palpitations

Troubles immunitaires : réactions allergiques systémiques

Affections psychiatriques : dépression

Signalements d'effets indésirables graves chez des patients pédiatriques :

Lors d'une étude de phase III de 3 mois auprès d'enfants de 2 à 7 ans atteints de glaucome insuffisamment maîtrisé par des bêtabloquants, une prévalence élevée de somnolence (55 %) a été signalée lorsque la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine 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 inversement 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'une solution ophtalmique de tartrate de brimonidine 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 de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % 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 : iritis, iridocyclite (uvéite antérieure), myosis, conjonctivite, prurit de la paupière

Troubles immunitaires : hypersensibilité, réaction cutanée

Affections du système nerveux : syncope

Affections vasculaires : hypotension

Les effets indésirables suivants ont été déterminés pendant l'utilisation après commercialisation de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % 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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % 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 faire 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 la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % peut influencer sur l'effet de diminution de la PIO. Il n'existe aucune donnée sur le taux des catécholamines circulantes après l'instillation de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 %. 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 que la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % 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 ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

La dose recommandée est d'une goutte de la solution ophtalmique APO-BRIMONIDINE (tartrate de brimonidine) à 0,2 % p/v dans chaque œil atteint, deux fois par jour, à environ 12 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 comme 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 de la solution ophtalmique APO-BRIMONIDINE (tartrate de brimonidine) à 0,2 % p/v 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 la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % dans le cadre d'un traitement médical du glaucome congénital ou par ingestion accidentelle (consulter la section CONTRE-INDICATIONS).

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 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 de 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 l'humain.

Lorsque la brimonidine est appliquée de manière topique, elle diminue la pression intraoculaire (PIO) chez l'humain. Lorsqu'elle est utilisée selon les directives, la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % diminue la PIO élevée avec un minimum d'effet sur les paramètres cardiovasculaires.

La solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % 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 12 heures ou plus.

Selon les tests effectués au fluorophotomètre chez l'humain et les animaux, le tartrate de brimonidine posséderait un double mécanisme d'action; la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % réduit la PIO en diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse et en augmentant la circulation uvéosclérale.

Pharmacodynamie

La solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % n'a aucun effet sur la fonction pulmonaire ou la tachycardie d'effort. Les effets cardiovasculaires de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % chez les participants normaux, à la suite d'un effort physique, se résumaient à 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 tartrate de brimonidine à 0,2 % deux fois/jour (dans les deux yeux) chez des humains pendant 10 jours, nous avons noté que les concentrations plasmatiques étaient faibles (C_{max} moyenne = 0,06 ng/ml). Dans les groupes recevant l'une ou l'autre des deux concentrations de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine, les taux plasmatiques maximaux de la brimonidine étaient atteints en 1 à 4 heures après l'administration et diminuaient par la suite; la demi-vie systémique était d'environ 3 heures.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

La solution ophtalmique APO-BRIMONIDINE (tartrate de brimonidine) à 0,2 % doit être entreposée à la température ambiante de 15 à 30 °C (59 à 86 °F). Protéger de la lumière. Jeter toute portion inutilisée 28 jours après l'ouverture du flacon.

INSTRUCTIONS DE MANIPULATION SPÉCIALES

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.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La solution ophtalmique APO-BRIMONIDINE (tartrate de brimonidine) à 0,2 % est fournie en flacons compte-gouttes en plastique opaque blanc contenant 5 ml (partiellement rempli dans un flacon de 11 ml), 10 ml (rempli complètement) et 15 ml (rempli complètement).

Chaque ml de la solution ophtalmique APO-BRIMONIDINE (tartrate de brimonidine) à 0,2 % contient 2,0 mg de tartrate de brimonidine ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : acide citrique, alcool polyvinylique, chlorure de benzalkonium à 0,005 % (agent de conservation), chlorure de sodium, citrate de sodium et eau pour injection. Il est possible que de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium soient ajoutés pour ajuster le pH.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

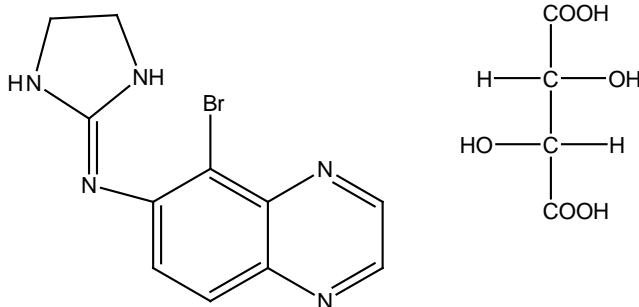
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom commun : Tartrate de brimonidine

Nom chimique : L-tartrate de 5-bromo-6-(2-imidazolin-2-ylamino)quinoxaline (1:1)

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{11}H_{10}BrN_5 \cdot C_4H_6O_6$

Masse moléculaire : 442,24

Description : 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 dans 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. La valeur du pK_a a été établie à $7,78 \pm 0,05$.

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	Qté de l'analyse préférée		
103-7830	Étude multicentrique à double insu, à répartition aléatoire, à contrôle par un agent actif et menée en groupes parallèles	Une goutte dans chaque œil deux fois par jour	443	286	394	62,5 (28-84)	107/125
		B-Brimonidine 0,2 % T-Timolol 0,5 % 1 an	B – 221 T – 222	B – 119 T – 167	B – 186 T – 188	B – 62,7 (28-84) T – 62,2 (34-83)	B – 84/102 T – 103/85
104-7831	Étude multicentrique à double insu, à répartition aléatoire, à contrôle par un agent actif et menée en groupes parallèles	Une goutte dans chaque œil deux fois par jour	483	305	463	62,3 (28-86)	234/229
		B-Brimonidine 0,2 % T-Timolol 0,5 % 1 an	B – 292 T – 191	B – 156 T – 149	B – 280 T – 183	B – 63,0 (28-86) T – 61,4 (33-83)	B – 138/142 T – 96/87

* répartition aléatoire inégale – rapport 3:2, brimonidine

Résultats des études

La solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % réduit la pression intraoculaire 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).

L'efficacité à long terme de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % administrée deux fois par jour a été démontrée à la suite de deux études multicentriques d'un an chez des patients atteints d'un glaucome à angle ouvert ou souffrant d'hypertension oculaire. Lors de ces essais, la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % a produit une diminution minimale moyenne de la PIO de 4,3 mm Hg et une diminution maximale moyenne de 6,7 mm Hg. Ces diminutions de la PIO ont été maintenues tout au long des études chez la majorité des patients et aucun cas de tachyphylaxie n'a été signalé. Neuf pour cent des patients ont dû abandonner les études, car leur pression intraoculaire ne pouvait pas être stabilisée.

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 d'administration répétée (dans les deux yeux, deux fois par jour) 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 l' ASC_{0-12} était de 0,309 ng·h/ml après plusieurs doses. On a constaté une légère accumulation systémique du médicament après des doses répétées (facteur d'accumulation de 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.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Des études de fixation sur les récepteurs et des études fonctionnelles ont caractérisé la brimonidine comme un stimulant des récepteurs alpha-2 adrénergiques sélectif et puissant. Tel qu'indiqué dans le tableau 3, 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 de radioligands que dans des tests fonctionnels.

Tableau 3 : Effet pharmacologique de la brimonidine, de la clonidine et de la *p*-aminoclonidine sur les récepteurs

Composé	Tests de fixation de radioligands; K_i (nM)*		Tests fonctionnels; EC_{50} (nM)*	
	Alpha -1 ^a	Alpha -2 ^b	Alpha -1 ^c	Alpha -2 ^d
Brimonidine	1 850 ± 322 (5)	1,9 ± 0,5 (6)	1 490 ± 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.

^a [³H]prazosine dans le cortex cérébral humain.

^b Fixation de [³H]rauwolscine dans les cellules HT-29.

^c Contraction de l'aorte isolée de lapin.

^d 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 4).

Tableau 4 : Réaction de la PIO à l'administration chronique de brimonidine (deux fois par jour pendant 6 mois) chez des lapins

Concentration (%) ^a	Aigu	Trois mois	Six mois
0,08	4,3 ^{b*}	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*

^a Concentration basée sur le sel de bitartrate.

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

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

Après administration de deux doses de tartrate de brimonidine 0,5 % par jour pendant 28 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 administration prolongée. Chez les lapins, l'effet sur la diminution minimale de la PIO n'a pas changé, mais l'effet maximum a considérablement augmenté avec ce schéma posologique (ce qui a également été confirmé par des expériences sur 6 mois - voir le tableau 4).

Le mécanisme d'action de l'effet d'hypotension oculaire de la brimonidine chez les lapins et les singes consiste principalement en 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, ce qui a pour effet 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 laisse supposer que le récepteur alpha-2 adrénergique vasculaire postjonction ne joue pas de rôle dans la réaction à la PIO chez les animaux de cette espèce. Les données chez les singes portent à croire 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^e jour) d'application deux fois par jour d'une goutte de tartrate de brimonidine à 0,2 % à un œil et d'excipient à l'autre œil, à double insu. La circulation aqueuse (F_a , $\mu\text{l}/\text{min}$) et la capacité de circulation (C_{fl} , $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$) ont été déterminées à l'aide d'une technique fluorophotométrique. La pression intraoculaire (PIO, mm Hg), la facilité

de circulation tonographique (C_{ton} , $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$) et la pression veineuse épisclérale (P_{ev} , mm Hg) ont également été mesurées. La circulation uvéosclérale ($\mu\text{l}/\text{min}$) par fluorophotométrie (Fu_{fl}) ou par tonographie (Fu_{ton}) a été calculée à l'aide des valeurs C_{fl} et C_{ton} , respectivement.

Les résultats de cette étude (moyenne \pm écart-type) sont présentés dans le tableau 5 et révèlent que la brimonidine permet d'abaisser la PIO chez l'humain en réduisant le débit aqueux entrant et en augmentant la circulation uvéosclérale.

Tableau 5 : Effet de la brimonidine sur la dynamique de l'humeur aqueuse

	Œil de contrôle		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
P_{ev}	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 à l'œil de contrôle

Pharmacodynamie

Dans des études à court terme (maximum de quatre jours) menées sur des volontaires normaux en santé, la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine a produit une réduction de la pression intraoculaire (PIO) significativement plus importante que celle produite par l'excipient à toutes les concentrations testées (de 0,02 à 0,5 %). Elle a également été jugée sans danger et confortable. À 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 du soir), l'effet maximal de réduction de la PIO a été obtenu après deux jours d'administration aux concentrations de 0,08 % et de 0,2 % à raison de deux fois par jour. 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 aux concentrations de 0,35 % et de 0,5 %. L'incidence de sécheresse oculaire n'était significativement plus élevée qu'à 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, l'administration de tartrate de brimonidine aux concentrations de 0,08 %, de 0,2 % et de 0,5 % pendant un mois (à raison de deux fois par jour) a été jugée à la fois efficace et sécuritaire. Toutes les concentrations testées étaient significativement plus efficaces que l'excipient à l'égard de 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, la solution de tartrate de brimonidine à 0,5 % n'était pas plus efficace que celle à 0,2 % en ce qui concerne le traitement à long terme. L'effet maximal sur la PIO est survenu après deux heures dans les groupes traités par 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 seuil de référence sans le groupe traité par la solution de tartrate de brimonidine à 0,2 % et de 31 % dans celui traité par la solution à 0,5 %. La solution de tartrate de brimonidine à 0,5 % était toutefois associée à une incidence d'effets indésirables supérieure à celle des solutions à 0,2 % et à 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 plus élevée dans le groupe recevant la solution de tartrate de brimonidine à 0,5 % que dans celui recevant la solution 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 le jour ont indiqué 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 significatives sur le plan clinique.

Pharmacocinétique générale

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 la C_{max} et de l'aire sous la courbe (ASC) en fonction de la dose. L'ASC augmentait proportionnellement avec la dose pour les concentrations allant de 0,08 % à 0,2 %.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La dose létale médiane (DL_{50}) 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 de la DL_{50} et de la DLM de chaque étude sont indiquées ci-dessous :

Espèce	Voie d'administration	DL_{50} (mg/kg)*	DLM (mg/kg)*
Souris	orale	50	> 8**
	i.v.*	50	non évaluée
Rat	orale	100	> 8**
	i.v.	100–150	non évaluée
Lapin	orale	non évaluée	> 6
	i.v.	non évaluée	20–50
Chien	orale	non évaluée	0,5
	i.v.	non évaluée	0,05

- * Les doses sont exprimées sous la forme de base, sauf pour les données de DLM chez la souris et le 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 montré que la DLM par voie orale est supérieure à 10 mg/kg.

Les signes cliniques les plus fréquemment observés 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 165 fois la dose oculaire humaine recommandée, chez des rats qui recevaient environ 80 fois la dose oculaire humaine recommandée, chez des lapins qui recevaient environ 25 fois la dose oculaire humaine recommandée, chez des chiens qui recevaient environ 55 fois la dose oculaire humaine recommandée, ni chez des singes qui recevaient 33 fois la dose oculaire humaine recommandée. Des doses correspondant à environ 330 fois la dose oculaire humaine recommandée ont donné lieu à des effets toxiques caractéristiques de la classe pharmacologique du composé.

Des études ont été menées à des doses orales chroniques de niveaux extrêmes, atteignant environ 3000 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 1500 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 observés chez les souris, les rats et les singes qui recevaient 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 120 fois la dose oculaire humaine recommandée, chez les chiens qui recevaient environ 20 fois la dose oculaire humaine recommandée ni chez les singes qui recevaient environ 40 fois la dose oculaire humaine recommandée.

Cancérogénicité

Aucun effet oncogène lié au composé n'a été observé lors d'études sur des souris et des rats.

La concentration plasmatique maximale de brimonidine après l'administration par voie orale de 2,5 mg base/kg/jour à des souris pendant 21 mois correspond à environ 77 fois l'exposition systémique humaine à la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % instillée à raison d'une goutte dans chaque œil deux fois par jour pendant 10 jours, et à environ 44 fois l'exposition systémique humaine à la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,5 % administrée en dose unique (une goutte dans chaque œil). Après deux ans d'administration par voie orale de 1,0 mg base/kg/jour à des rats, la concentration plasmatique était environ 118 fois supérieure à celle observée chez des humains ayant reçu une goutte de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % dans chaque œil deux fois par jour pendant 10 jours, et environ 67 fois supérieure à celle observée chez des humains ayant reçu une dose unique de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,5 % (une goutte dans chaque œil). Aucun effet tumorigène observable n'a été remarqué chez des souris ou des rats auxquels on avait administré 2,5 mg base/kg/jour (environ 830 fois la dose oculaire humaine recommandée) pendant une période maximale de 24 mois.

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

Des études toxicologiques sur la reproduction menées sur des rats et des lapins auxquels on administrait de la brimonidine ont indiqué qu'elle n'avait pas d'effets indésirables sur la fertilité ou la performance générale en matière de reproduction. De plus, ces études n'ont pas montré de signes d'effet embryolétal ou tératogène aux doses administrées.

La concentration plasmatique maximale moyenne de brimonidine mesurée pendant l'étude de tératogénicité chez le rat (1,65 mg base/kg/jour, voie orale) était équivalente à environ 333 fois l'exposition systémique humaine à la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % instillée à raison d'une goutte dans chaque œil deux fois par jour pendant 10 jours, et à environ 189 fois l'exposition systémique humaine à la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,5 % administrée en dose unique (une goutte dans chaque œil). La concentration plasmatique maximale moyenne de brimonidine mesurée pendant l'étude de tératogénicité chez les lapins (3,33 mg base/kg/jour, voie orale) était équivalente à environ 24 fois la concentration plasmatique observée chez des humains ayant reçu la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % dans chaque œil deux fois par jour pendant 10 jours et à environ 14 fois le niveau plasmatique observé chez des humains ayant reçu une dose unique de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,5 % (une goutte dans chaque œil).

Aucun effet sur la reproduction ni aucun effet tératologique n'a été remarqué en lien avec le traitement dans le groupe des bébés rats F1. Toutefois, une réduction du poids corporel a été observée à la dose 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 aux doses 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 lapines recevant 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 cette dose. Aucun avortement n'a eu lieu aux doses de 0,165 et de 0,66 mg base/kg/jour. Rien de particulier n'était généralement observé à l'autopsie de la mère. Aucune preuve d'embryotoxicité, de toxicité du fœtus ni de tératogénicité n'a été remarquée aux doses allant jusqu'à 3,3 mg base/kg/jour (environ 1100 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. Allergan Inc., Monographie de produit; Alphagan® (Tartrate de brimonidine) solution ophtalmique à 0,2 %. 8 octobre 2013, N° de contrôle 166703.
2. Barnebey HS, Robin AL, Zimmerman TJ, Morrison JC *et al.* The efficacy of brimonidine in decreasing elevations in intraocular pressure after laser trabeculoplasty. *Ophthalmology* 1993;100:1083-1088.
3. 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 α 2-adrenoceptor agonists in glaucoma. In: Lanier S., Linbird L., eds. Alpha2- adrenergic receptors: Structure, function and therapeutic implications. Reading, United Kingdom, Harwood Academic Publishers, 1996 (sous presse).
4. David R, Spaeth GL, Clevenger CE *et al.* Brimonidine in the prevention of intraocular pressure elevation following argon laser trabeculoplasty. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1387-1390.
5. Derik RJ, Walters TR, Robin AL *et al.* Brimonidine tartrate: A one month dose response study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34(4):929 (1138).
6. Pasquale LR, Nordlund JR, Robin AL, Rudikoff MT, Ordman J, Walt JG, Chen KS. 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).
7. Spaeth GL, David R, Clevenger CE, Perell HF, Siegel LI. 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).
8. Toris CB, Camras CB, Yablonski ME. Effects of brimonidine on aqueous humour dynamics in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(4):2052 (3703).
9. Walters TR, Repass RL, Sargent JP *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).
10. Rapports d'effets indésirables de médicaments déposés à Allergan Inc. 1997/98.
11. Lai RK, Hasson D, Chun T, Wheeler L. Neuroprotective effect of ocular hypotensive agent brimonidine. XIth Congress of the European Society of Ophthalmology 1997:439-444.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR
Pr APO-BRIMONIDINE**

**Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine
à 0,2 % p/v
Stérile**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée après l'homologation d'APO-BRIMONIDINE 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'APO-BRIMONIDINE. 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 APO-BRIMONIDINE sont employées afin de réduire la pression intra-oculaire chez les personnes atteintes de glaucome à angle ouvert chronique ou d'hypertension oculaire.

Les effets de ce médicament :

APO-BRIMONIDINE 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 APO-BRIMONIDINE 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 par un 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 :

Acide citrique, alcool polyvinylique, 0,005 % de chlorure de benzalkonium (agent de conservation), chlorure de sodium, citrate de sodium et eau pour injection. Il est possible que de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium soient ajoutés pour ajuster le pH.

Les formes posologiques sont :

Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % p/v

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

APO-BRIMONIDINE peut causer la somnolence, la fatigue et une vision trouble. Ne conduisez pas, n'utilisez pas de machinerie lourde et ne faites pas d'activités dangereuses ou qui demandent une certaine vigilance avant la disparition de ces symptômes.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser **APO-BRIMONIDINE** 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'**APO-BRIMONIDINE** ou à des composants du contenant;
- vous prenez ou avez l'intention de prendre d'autres médicaments (d'ordonnance ou en vente libre). Cette mise en garde est particulièrement importante si vous prenez des médicaments pour faire baisser votre pression artérielle ou pour traiter des maladies du cœur;
- vous portez des verres de contact. L'agent de conservation contenu dans **APO-BRIMONIDINE**, le chlorure de benzalkonium, peut être absorbé par les verres de contact souples (hydrophiles). Il est recommandé d'enlever ses verres avant d'appliquer **APO-BRIMONIDINE** et d'attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicaments susceptibles d'interagir avec **APO-BRIMONIDINE** :

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 **APO-BRIMONIDINE**.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

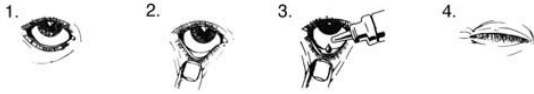
Dose habituelle chez l'adulte :

Normalement, il suffit de mettre une goutte d'**APO-BRIMONIDINE** dans chaque œil devant être traité deux fois par jour, à environ 12 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'**APO-BRIMONIDINE** :

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.

APO-BRIMONIDINE contient un agent de conservation, le chlorure de benzalkonium, qui peut causer un changement de couleur des verres de contact souples. Si vous portez des verres de contact, retirez-les avant d'utiliser d'**APO-BRIMONIDINE**. Attendez au moins 15 minutes après avoir mis les gouttes avant de les remettre.

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

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 horaire posologique habituel de deux 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 au moins 1 mais moins de 10 patients sur 100
Rare	Survient chez au moins 1 mais moins de

	10 patients sur 1 000
--	-----------------------

Les effets secondaires suivants peuvent survenir avec l'utilisation d'**APO-BRIMONIDINE**. S'ils persistent ou deviennent la cause de préoccupations, consultez votre médecin.

Très fréquent :

- Sécheresse de la bouche
- Irritation oculaire (rougeur oculaire, sensation de brûlure ou de picotement, sensation d'un corps étranger dans l'œil)
- Vision trouble
- Mal de tête
- Fatigue ou somnolence

Fréquent :

- Irritation locale (inflammation et gonflement de la paupière, douleur et larmoiement)
- Sensibilité à la lumière
- Érosion et coloration de la surface de l'œil
- Sécheresse oculaire
- Détérioration de la vision
- Étourdissements
- Symptômes semblables à ceux du rhume
- Symptômes touchant le ventre et la digestion
- Altérations du goût
- Faiblesse générale

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'**APO-BRIMONIDINE**, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien*

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

APO-BRIMONIDINE devrait être entreposé à la température ambiante de 15 à 30 °C (59 à 86 °F). Protéger de la lumière. Jeter toute portion inutilisée 28 jours après l'ouverture du flacon.

Garder hors de la portée des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUÇONNÉS**

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
- 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, ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701E
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^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge 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

Pour de plus amples renseignements, communiquez avec votre médecin, pharmacien ou un autre professionnel de la santé.

On peut se procurer la présente notice ainsi que la monographie de produit complète, préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec le Service d'information sur les médicaments d'Apotex au :

1-800-667-4708

La présente notice se trouve également à l'adresse : <http://www.apotex.ca/produits>.

La présente notice a été rédigée par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 16 juin 2014