

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 BRIMONIDINE P

Tartrate de brimonidine
Solution ophtalmique à 0,15 % p/v
Stérile

Stimulant des récepteurs α_2 adrénergiques relativement sélectif

Traitement de l'hypertension intraoculaire

AA PHARMA INC.
1165 Creditstone Road, Unit#1
Vaughan, Ontario
L4K 4N7

DATE DE RÉVISION :
22 juillet 2019

Numéro de contrôle : 223346

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
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	10
INSTRUCTIONS DE MANIPULATION SPÉCIALES	11
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	11
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	12
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	12
ESSAIS CLINIQUES	13
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	15
TOXICOLOGIE	19
RÉFÉRENCES	22
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	23

Pr BRIMONIDINE P

Tartrate de brimonidine
Solution ophtalmique à 0,15 % p/v
Stérile

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RÉSUMÉ DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux pertinents du point de vue clinique
Ophtalmique	Solution, tartrate de brimonidine à 0,15 % p/v	Solution de chlorite de sodium à 25 % p/v stabilisé (comme agent de conservation), acide borique, borate de sodium, carboxyméthylcellulose sodique, chlorure de calcium dihydraté, chlorure de magnésium, chlorure de potassium, chlorure de sodium, eau pour injection et acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La solution ophtalmique BRIMONIDINE P (tartrate de brimonidine) à 0,15 % (conservée à l'aide de chlorite de sodium) 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 le plan 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) et chez les adultes plus jeunes; son absorption et son élimination systémiques 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 BRIMONIDINE P est contre-indiquée chez les nouveau-nés et les nourrissons. Plusieurs effets secondaires graves ont été signalés à la suite de l'utilisation de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine 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 BRIMONIDINE P 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 BRIMONIDINE P (tartrate de brimonidine) à 0,15 % est contre-indiquée chez :

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

POUR USAGE TOPIQUE OPHTALMIQUE SEULEMENT

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucun effet cancérogène 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 sont respectivement 106 et 145 fois supérieures à la concentration plasmatique estimée chez les humains traités avec une goutte de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % (avec Purite^{MC1}) dans chaque œil, trois fois par jour.

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

Affections cardiaques

Bien que la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % (avec Purite^{MC}) 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 cardiovasculaire grave.

La solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % (avec Purite^{MC}) 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 0,15 % (avec Purite^{MC}) 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.

¹ La solution Purite^{MC} (complexe oxychloro) est composée principalement de chlorite de sodium.

Ophtalmologie

Il faut enlever les verres de contact avant l'instillation de la solution ophtalmique BRIMONIDINE P à 0,15 % et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

Psychiatrie

La solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % (avec Purite^{MC}) doit être utilisée avec prudence chez les personnes souffrant de dépression.

Sensibilité et résistance

La solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % (avec Purite^{MC}) 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 rates et les lapines qui ont reçu par voie orale des doses de 1,65 mg base/kg/jour et de 3,33 mg base/kg/jour de tartrate de brimonidine, du sixième au quinzième jour de gestation chez les rates et du sixième au dix-huitième jour de gestation chez les lapines. Ces doses ont atteint des valeurs d'aire sous la courbe de 258 et 17 fois supérieures, respectivement, aux valeurs similaires estimées chez les humains traités avec une goutte de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % (avec Purite^{MC}) dans chaque œil, trois fois par jour.

La solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % (avec Purite^{MC}) 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. La solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % (avec Purite^{MC}) doit être utilisée pendant la grossesse seulement si les bienfaits éventuels pour la mère justifient les risques possibles pour le fœtus.

Femmes qui allaitent : On ignore si la brimonidine est excrétée dans le lait maternel humain, mais dans des études menées à ce sujet sur des rates, on l'a décelée dans le lait maternel de ces animaux. Il faut décider s'il vaut mieux interrompre le traitement ophtalmique 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 de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % (avec Purite^{MC}) 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 0,15 % (avec Purite^{MC}) 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

La solution ophtalmique BRIMONIDINE P (tartrate de brimonidine) à 0,15 %, 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 BRIMONIDINE P (tartrate de brimonidine) à 0,15 %, peut également causer une vision trouble ou des troubles de la vue chez certaines personnes. Il faut attendre la disparition de ces symptômes avant de conduire ou d'utiliser des machines.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament lors d'études cliniques

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

Au cours d'études cliniques menées sur des patients (n = 380) recevant la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % (avec Purite^{MC}), les effets secondaires les plus fréquemment signalés (> 1 %), classifiés comme étant liés au traitement au cours des études cliniques contrôlées de douze mois (phase III), étaient ceux qui sont inscrits plus bas, dans le tableau 1. Les effets indésirables ont été codés à l'aide du dictionnaire COSTART qui existait à l'époque où l'étude a été menée, mais ils sont présentés dans le tableau 1 à l'aide de la classification des systèmes organiques MedDRA.

Tableau 1 : Effets secondaires liés au traitement à la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % (avec Purite^{MC}) survenus dans ≥ 1 % des cas

Terme préféré pour la classification des systèmes organiques ^a	Brimonidine-Purite ^{MC} 0,15 % (n = 380)	Brimonidine-Purite ^{MC} 0,2 % (n = 383)	Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine (avec chlorure de benzalkonium) à 0,2 % (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 %)

Terme préféré pour la classification des systèmes organiques ^a	Brimonidine-Purite ^{MC} 0,15 % (n = 380)	Brimonidine-Purite ^{MC} 0,2 % (n = 383)	Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine (avec chlorure de benzalkonium) à 0,2 % (n = 383)
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 %)
Affections gastro-intestinales			
sécheresse de la bouche	20 (5,3 %)	36 (9,4 %)	40 (10,4 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
asthénie	6 (1,6 %)	8 (2,1 %)	16 (4,2 %)
Affections du système nerveux			
mal de tête	9 (2,4 %)	7 (1,8 %)	7 (1,8 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
rhinite	4 (1,1 %)	2 (0,5 %)	1 (0,3 %)

^a Termes préférés et classification des systèmes organiques MedDRA.

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 utilisée 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 de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % (avec Purite^{MC}) 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 0,15 % (avec Purite^{MC}) en pratique clinique. Puisque les signalements sont volontaires et proviennent d'une population de taille inconnue, il est impossible d'en estimer la fréquence.

Troubles oculaires : vision trouble, conjonctivite

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

Troubles immunitaires : hypersensibilité

Affections du système nerveux : somnolence

Les effets indésirables suivants ont été déterminés pendant l'utilisation après commercialisation 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.

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

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

Troubles immunitaires : hypersensibilité, réaction cutanée

Affections du système nerveux : syncope

Affections psychiatriques : dépression

Affections vasculaires : hypotension

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % (avec Purite^{MC}) 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 de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % (avec Purite^{MC}) peut influencer sur l'effet de diminution de la pression intraoculaire (PIO). Il n'existe aucune donnée sur le taux des catécholamines circulantes après l'instillation de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % (avec Purite^{MC}). 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 0,15 % (avec Purite^{MC}) 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 BRIMONIDINE P (tartrate de brimonidine) à 0,15 % dans chaque œil atteint, trois fois par jour, à environ huit heures d'intervalle.

Dose oubliée

REMARQUE : Si vous oubliez d'appliquer votre solution ophtalmique à l'heure prévue, appliquez-la lorsque vous vous en apercevez. Reprenez ensuite votre horaire posologique habituel 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 BRIMONIDINE P (tartrate de brimonidine) à 0,15 % 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 0,15 % (conservée à l'aide de Purite^{MC}) 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-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 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'elles sont utilisées selon les directives, les solutions ophtalmiques de tartrate de brimonidine diminuent 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 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 0,15 % (conservée à l'aide de Purite^{MC}) 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 0,15 % (avec Purite^{MC}) 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 0,15 % (avec Purite^{MC}) chez les participants normaux, à la suite d'un effort physique, se résument 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 Brimonidine-Purite^{MC} à 0,1 % ou 0,2 % (tartrate de brimonidine conservé à l'aide de Purite^{MC}), les concentrations plasmatiques maximales étaient atteintes 30 minutes à deux heures et demie après l'administration et diminuaient par la suite; la demi-vie systémique était d'environ deux heures.

Chez l'humain, 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. La brimonidine est métabolisée principalement par le foie. Le médicament et ses métabolites sont excrétés principalement par voie urinaire. Environ 87 % d'une dose radioactive administrée par voie orale ont été éliminés en moins de 120 heures; 74 % ont été détectés dans l'urine.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver la solution ophtalmique BRIMONIDINE P à 0,15 % à une température ambiante de 15 à 30 °C (59 à 86 °F). Jeter la solution inutilisée à la fin du traitement.

INSTRUCTIONS DE MANIPULATION SPÉCIALES

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La solution ophtalmique BRIMONIDINE P à 0,15 % est présentée en flacons compte-gouttes en plastique opaque blanc munis d'un bouchon blanc et d'une bande de sécurité et est offerte en format de 5, 10 ou 15 ml.

Chaque ml de la solution ophtalmique BRIMONIDINE P à 0,15 % contient 1,5 mg de tartrate de brimonidine ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : solution de chlorite de sodium à 25 % p/v stabilisé (comme agent de conservation), acide borique, borate de sodium, carboxyméthylcellulose sodique, chlorure de calcium dihydraté, chlorure de magnésium, chlorure de potassium, chlorure de sodium, eau pour injection et acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

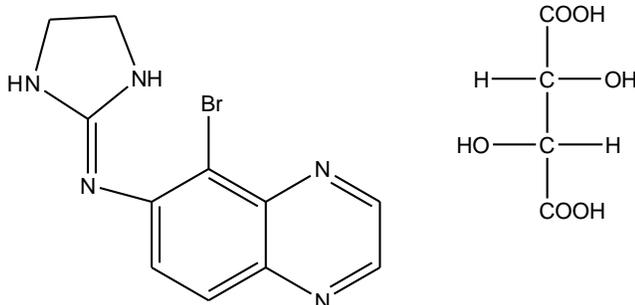
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom commun : Tartrate de brimonidine

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

Formule développée :



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

Masse moléculaire : 442,2 g/mol

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 propylène glycol (~ 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 pKa 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		
190342-007	Étude multicentrique à double insu, à répartition aléatoire, à contrôle par un agent actif et menée en groupes parallèles chez des patients atteints de GAO ou de HTO	Une goutte (~ 35 µl) dans chaque œil trois fois par jour 12 mois	593	398 Brimonidine-Purite ^{MC} à 0,15 % = 131 Brimonidine-Purite ^{MC} à 0,2 % = 135 Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine (avec chlorure de benzalkonium) (0,2 %) = 132	61,4 (25-93)	43,8 %/ 56,2 %
190342-008	Étude multicentrique à double insu, à répartition aléatoire, à contrôle par un agent actif et menée en groupes parallèles chez des patients atteints de GAO ou de HTO	Une goutte (~ 35 µl) dans chaque œil trois fois par jour 12 mois	554	344 Brimonidine-Purite ^{MC} à 0,15 % = 117 Brimonidine-Purite ^{MC} à 0,2 % = 110 Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine (avec chlorure de benzalkonium) (0,2 %) = 117	65,3 (22-90)	43,0 %/ 57,0 %

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

Résultats des études

Le tartrate de brimonidine réduit la pression 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).

Deux études cliniques (n = 1147) d'une durée de 12 mois ont été menées afin d'évaluer l'innocuité, l'efficacité et l'acceptabilité des solutions ophtalmiques de tartrate de brimonidine à 0,15 % et à 0,2 % (conservées à l'aide de Purite^{MC}) par comparaison à la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium, administrées trois fois par jour à des patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire. Les valeurs de pression intraoculaire au départ et après 12 mois d'utilisation de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % (avec Purite^{MC}) et de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % (avec chlorure de benzalkonium), sont résumées dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Valeurs de pression intraoculaire (mm Hg) dans le cadre d'études de phase III
(analyse selon l'intention de traiter et les données recueillies à la dernière observation)

		Étude 190342-007		Étude 190342-008	
		Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine (avec Purite ^{MC}) (0,15 %) n = 197	Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine (avec chlorure de benzalkonium) (0,2 %) n = 199	Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine (avec Purite ^{MC}) (0,15 %) n = 184	Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine (avec chlorure de benzalkonium) (0,2 %) 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
Après 12 mois	Heure 0 Moyenne (variation moyenne p/r au début)	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 p/r au début)	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 p/r au début)	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 p/r au début)	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 à 95 % des variations entre les valeurs obtenues avec les concentrations de solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % (avec Purite^{MC}) et à 0,2 % (avec chlorure de benzalkonium)

Remarque :

n = nombre de patients au départ.

IC = intervalle de confiance.

Aucune signification statistique entre la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % (avec PuriteTM) et celle à 0,2 % (avec chlorure de benzalkonium) n'a été établie dans le cadre d'analyses intragroupes des variations par rapport au début à l'aide d'un test de t jumelé (à tous les points d'observation dans le temps, la valeur prédictive était < 0,001).

Les analyses de l'efficacité effectuées au cours de ces deux essais cliniques ont indiqué que la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % (avec Purite^{MC}) était aussi efficace que la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % (avec chlorure de benzalkonium) et qu'elle 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 12 mois de l'étude. La solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % (avec Purite^{MC}) était bien tolérée, son utilisation a été qualifiée de confortable par la majorité des patients et son profil d'innocuité était supérieur à celui de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % (avec chlorure de benzalkonium). Parmi les effets secondaires les plus fréquemment observés (incidence ≥ 3,9 % dans le groupe ayant reçu la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % [avec Purite^{MC}]), le nombre de cas signalés était généralement inférieur à celui de la

solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % (avec chlorure de benzalkonium). Au sein du groupe ayant reçu la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % (avec Purite^{MC}), un pourcentage sensiblement moindre de patients a présenté des effets secondaires tels que conjonctivite allergique, sécheresse de la bouche, asthénie ou somnolence. La solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % (avec Purite^{MC}) offrait la dose efficace de tartrate de brimonidine la moins élevée, tout en présentant le profil d'innocuité et de tolérance le plus favorable.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Des études de fixation 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 4, la brimonidine a un effet préférentiel sur les récepteurs alpha-2 adrénergiques considérablement supérieur à celui de la clonidine et de la *p*-aminoclonidine aussi bien dans des tests de fixation de radioligands que dans des tests fonctionnels.

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

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

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

^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 5).

Tableau 5 : 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 l'administration de deux doses de tartrate de brimonidine à 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 chronique. 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 menées pendant 6 mois - voir le tableau 5).

Le mécanisme d'action de l'effet d'hypotension oculaire de la brimonidine chez les lapins et les singes 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 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 sur le nerf optique n'a été constaté.

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.

Les résultats de cette étude (moyenne \pm erreur-type) sont présentés dans le tableau 6 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 6 : 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
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 à l'œil de contrôle

Pharmacodynamie : Dans des études à court terme (maximum de quatre jours) menées sur des volontaires normaux en santé, les solutions ophtalmiques de tartrate de brimonidine conservées à l'aide de chlorure de benzalkonium ont 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 %). Elles ont également été jugées sans danger et confortables. 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 à 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 à 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 dans 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 observée avec l'excipient ou aux concentrations plus faibles. Les baisses moyennes de pression artérielle observées n'ont pas été jugées significatives sur le plan clinique.

Deux études de dose-réponse d'un mois (n = 222) ont été menées afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la solution Brimonidine-Purite^{MC} (deux ou trois doses par jour) par comparaison à la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % (avec chlorure de benzalkonium), Timoptic^{MD} et l'excipient. Les solutions Brimonidine-Purite^{MC} à 0,1 % et à 0,2 % ont

considérablement réduit la PIO par comparaison à l'excipient, qu'il y ait eu deux ou trois doses par jour. Par contre, Brimonidine-Purite^{MC} à 0,1 % était moins efficace que Brimonidine-Purite^{MC} à 0,2 %, que la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % (avec chlorure de benzalkonium) ou que Timoptic^{MD}, quelle que soit la posologie. Les solutions Brimonidine-Purite^{MC} à 0,1 % et à 0,2 % avaient toutes deux un profil d'innocuité acceptable.

Pharmacocinétique générale

L'absorption systémique de la brimonidine après l'administration oculaire d'une dose unique (dans les deux yeux) de tartrate de brimonidine 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 aux concentrations allant de 0,08 % à 0,2 %. À la concentration de 0,5 %, l'augmentation était inférieure à ce qui aurait été proportionnel. Après l'administration de la dose à la concentration de 0,5 %, la C_{max} plasmatique et l'ASC_{0-∞} 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 à 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 l'administration. La $t_{1/2}$ plasmatique apparente allait de 2 à 5 heures (moyenne = 3,3 heures).

Le profil de temps-concentration plasmatique était semblable chez les volontaires en santé jeunes et âgés après l'instillation oculaire d'une dose de tartrate de brimonidine 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'ASC₀₋₁₂ moyenne était de 0,309 ng·h/ml après plusieurs doses. On a constaté une légère accumulation systémique du médicament après l'administration de 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.

Les concentrations plasmatiques de brimonidine et les concentrations de glucose dans le sérum pendant le traitement au tartrate de brimonidine trois fois par jour ont été examinées dans le cadre d'une étude à double insu et à répartition aléatoire, contrôlée par excipient et menée en groupes parallèles dans un seul centre sur les solutions ophtalmiques de tartrate de brimonidine à 0,1 % et à 0,2 % conservées à l'aide de Purite^{MC} 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 % conservée à l'aide de Purite^{MC}, elles étaient comparables à celles mesurées pendant le traitement à la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % conservée à l'aide de chlorure de benzalkonium. On s'attend à ce que la C_{max} plasmatique pendant le traitement trois fois par jour avec la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % (avec Purite^{MC}) soit d'environ 47,4 pg/ml, par comparaison à 58,5 pg/ml pendant le traitement deux fois par jour avec la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % (avec chlorure de benzalkonium).

L'accumulation systémique était minimale. La brimonidine n'a pas influencé l'élimination systémique du glucose ni le taux de glucose dans le sérum.

TOXICOLOGIE

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 de la DL₅₀ 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 démontré 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 145 fois la dose oculaire humaine recommandée, chez des rats qui recevaient environ 70 fois la dose oculaire humaine recommandée, chez des lapins qui recevaient environ 22 fois la dose oculaire humaine recommandée, chez des chiens qui recevaient environ 50 fois la dose oculaire humaine recommandée et chez des singes qui recevaient 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 caractéristiques de la classe pharmacologique du composé.

Des études ont été menées à des doses orales chroniques de niveaux extrêmes, 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 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 105 fois la dose oculaire humaine recommandée, chez les chiens qui recevaient environ 18 fois la dose oculaire humaine recommandée ni chez les singes qui recevaient environ 35 fois la dose oculaire humaine recommandée.

Au cours d'une étude à long terme, une solution de brimonidine-Purite^{MC} à 0,1 % ou à 0,2 % a été administrée à des lapins blancs de Nouvelle-Zélande au rythme de 1 goutte dans 1 œil 3 fois par jour pendant 6 mois. Les deux formules ont été bien tolérées. Une sédation et une hyperglycémie (jusqu'à 2,2 fois) légères et de courte durée (liées à la dose) ont été observées. Ces effets ont été considérés comme des effets pharmacologiques exagérés de l'activation du récepteur alpha-2 adrénergique. Les valeurs de C_{max} plasmatique et d'ASC_{0-24h} ont été multipliées respectivement par 20 et par 6, des valeurs semblables à celles estimées chez les humains traités avec 1 goutte de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % (avec Purite^{MC}) dans les deux yeux trois fois par jour.

Cancérogénicité

Aucun effet cancérogène lié au composé n'a été observé chez les souris et les rats après des études de 21 mois et de 24 mois, respectivement. L'administration alimentaire de doses de tartrate de brimonidine allant jusqu'à 2,5 mg/kg/jour chez les souris et jusqu'à 1,0 mg/kg/jour chez les rats a atteint respectivement une concentration du médicament dans le plasma égale à 106 fois et à 145 fois celle estimée chez les humains traités avec une goutte de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % (avec Purite^{MC}) dans les deux yeux trois fois par jour.

Mutagénicité

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

Reproduction et tératologie

Aucune dégradation de la fertilité ni de la reproduction n'a été constatée chez des rats mâles traités pendant 70 jours avant la reproduction ainsi que chez des femelles traitées pendant

14 jours avant la reproduction, ainsi que pendant la gestation et l'allaitement avec des doses de tartrate de brimonidine par voie orale. Cette étude n'a pas évalué la quantité de médicament dans le sang, mais on estime que la dose de tartrate de brimonidine la plus élevée (0,66 mg/kg/jour) a atteint une ASC égale à 60 fois celle que l'on observe chez les humains traités avec 1 goutte de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % (avec Purite^{MC}) dans les deux yeux trois fois par jour.

Des études de tératogénicité ont été menées chez des rats et des lapins. Le tartrate de brimonidine n'était pas 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 atteint une ASC égale à 258 fois et à 17 fois, respectivement, la valeur estimée chez les humains traités avec 1 goutte de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % (avec Purite^{MC}) dans les deux yeux trois fois par jour.

Après une dose par voie orale de [¹⁴C]-brimonidine chez des rates gravides, la brimonidine a traversé le placenta et est entrée dans la circulation fœtale de façon limitée, donnant lieu à des concentrations de [¹⁴C]-brimonidine dans le sang du fœtus allant de 10 à 27 % de celle présente 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 rates de la génération F0 de la gestation (jour 16) à l'allaitement (jour 20). Bien que la quantité de médicament dans le sang n'ait pas été déterminée dans cette étude, on estime que la dose élevée de tartrate de brimonidine (0,66 mg/kg/jour) a atteint une ASC égale à 60 fois la valeur estimée chez les humains traités avec 1 goutte de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % (avec Purite^{MC}) dans les deux yeux trois fois par jour.

Aucun effet sur la reproduction ni aucun effet tératologique associé au traitement n'ont été remarqués dans le groupe des bébés rats de la génération F1. Toutefois, une réduction du poids corporel a été observée après 14 jours à une dose de 1,65 mg base/kg/jour. 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 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 traitement. Aucun effet embryolétal ni tératogène n'a été observé.

RÉFÉRENCES

1. 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.
2. Burke J, Manlapaz C, Kharlamb A, Runde E, Padillo E, Spada C, Nieves A, Munk S, MacDonald T, Garst M, Rosenthal A, Batoosingh A, David R, Walt J, Wheeler L. Therapeutic use of α 2-adrenoceptor agonists in glaucoma. Dans: Lanier S, Linbird L, eds. Alpha2-adrenergic receptors: Structure, function and therapeutic implications. Reading, United Kingdom, Harwood Academic Publishers, 1996 (sous presse).
3. 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).
4. 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).
5. 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).
6. 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).
7. 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).
8. Rapports d'effets indésirables de médicaments déposés à Allergan Inc. 1997/98.
9. 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.
10. Monographie de produit. Alphagan P[®] (tartrate de brimonidine) solution ophtalmique à 0,15 %. Allergan Inc., date de révision : 8 octobre 2013, numéro de contrôle : 166703.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr BRIMONIDINE P

**Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % p/v
Stérile**

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Les gouttes pour les yeux BRIMONIDINE P sont employées afin de maîtriser la pression intraoculaire chez les personnes atteintes de glaucome à angle ouvert chronique ou d'hypertension oculaire.

Les effets de ce médicament :

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

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

N'utilisez pas BRIMONIDINE P dans les situations suivantes :

- Si vous êtes allergique au tartrate de brimonidine ou à un autre des ingrédients du produit (voir la liste d'ingrédients non médicinaux)
- Si vous suivez un traitement 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 :

solution de chlorite de sodium à 25 % p/v stabilisé (comme agent de conservation), acide borique, borate de sodium, carboxyméthylcellulose sodique, chlorure de calcium dihydraté, chlorure de magnésium, chlorure de potassium, chlorure de sodium, eau pour injection et acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

Les formes posologiques sont :

Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % p/v

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

BRIMONIDINE P 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 **BRIMONIDINE P** si :

- vous allaitez, vous êtes enceinte ou vous désirez devenir enceinte;
- vous êtes allergique au médicament ou à des médicaments similaires (demandez à votre médecin), ou encore à des ingrédients de **BRIMONIDINE P** 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. Il est recommandé d'enlever ses verres avant d'appliquer **BRIMONIDINE P** et d'attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicaments susceptibles d'interagir avec **BRIMONIDINE P** :

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

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle chez l'adulte :

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

INDICATEUR D'EFFRACTION : NE PAS UTILISER SI LE SCEAU SUR LA BOÎTE EST BRISÉ OU MANQUANT

Étapes pour une utilisation adéquate de **BRIMONIDINE P** :

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



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

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

BRIMONIDINE P contient un agent de conservation appelé PURITE^{MC}. Si vous portez des verres de contact, retirez-les avant d'utiliser **BRIMONIDINE P**. Attendez au moins 15 minutes après avoir mis les gouttes avant de les remettre.

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

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

Surdose :

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

Si vous croyez avoir pris trop de BRIMONIDINE P, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas 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 de **BRIMONIDINE P**. S'ils persistent ou deviennent la cause de préoccupations, consultez votre médecin.

Très fréquent :

- Rougeur oculaire

Fréquent :

- Allergie oculaire
- Démangeaisons oculaires
- Troubles de la vue
- Petites bosses à la surface de l'œil
- Sécheresse de la bouche
- Sensation de brûlure et de picotement à l'œil
- Sécheresse oculaire
- Sensation de corps étranger à la surface de l'œil
- Larmolement
- Gonflement de l'œil et de la paupière
- Rougeurs et démangeaisons de la paupière
- Douleur oculaire
- Yeux collants

- Sensibilité à la lumière
- Inflammation de la surface de l'œil
- Baisse de la vue
- Mal de tête
- Faiblesse
- Congestion ou écoulement nasal

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

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

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

BRIMONIDINE P devrait être conservé à une température ambiante de 15 °C à 30 °C. Jeter la solution inutilisée à la fin du traitement.

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées d'être associées avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne 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.

Ce dépliant ainsi que la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, peuvent être obtenus en communiquant avec le promoteur, AA Pharma Inc., au 1-877-998-9097.

Ce dépliant a été préparé par AA Pharma Inc.

Dernière révision : 22 juillet 2019