

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr} **SANDOZ BRIMONIDINE**

Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine

Solution, 0,2 % p/v, pour usage ophtalmique

Stimulant des récepteurs alpha₂-adrénergiques relativement sélectif

Code ATC : S01EA05

Sandoz Canada Inc.
110 Rue de Lauzon
Boucherville, QC
J4B 1E6

Date d'autorisation initiale :
8 février 2008

Date de révision :
15 mars 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 267807

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Aucune au moment de l'autorisation la plus récente.

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose omise	5
5 SURDOSAGE.....	5
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières	8
7.1.1 Femmes enceintes	8
7.1.2 Femmes qui allaitent	8
7.1.3 Enfants.....	8
7.1.4 Personnes âgées	8
8 EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.1 Aperçu des effets indésirables	9
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	9
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.....	11
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	11

8.5	Effets indésirables observés après commercialisation	11
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	12
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	12
9.3	Interactions médicament-comportement	12
9.4	Interactions médicament-médicament	12
9.5	Interactions médicament-aliment.....	12
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	12
9.7	Effets du médicament-épreuves de laboratoire	13
10	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
10.1	Mode d'action.....	13
10.2	Pharmacodynamie	14
10.3	Pharmacocinétique.....	15
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	16
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		17
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
14	ÉTUDES CLINIQUES	17
14.1	Études cliniques pas indication	17
	Maîtrise de la pression intra-oculaire	17
15	MICROBIOLOGIE	20
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	20
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	23
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		24

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Sandoz Brimonidine (tartrate de brimonidine) est indiqué pour :

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

1.1 Enfants

Enfants (moins de 18 ans) :

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

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (65 ans ou plus) :

En général, aucune différence en termes d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les patients adultes et les patients âgés.

2 CONTRE-INDICATIONS

Sandoz Brimonidine est contre-indiqué pour :

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

4 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- La dose recommandée est de 1 goutte de Sandoz Brimonidine dans chaque œil atteint, 2 fois par jour (BID), à environ 12 heures d'intervalles.

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

4.4 Administration

Les patients doivent éviter que l'embout du flacon entre en contact avec l'œil ou les structures annexes de l'œil afin d'éliminer les risques de lésions oculaires et de contamination bactérienne de l'embout, qui pourrait alors causer des infections. L'utilisation d'une solution contaminée dans l'œil présente des risques oculaires graves pouvant se solder par une perte de vision.

Verres de contact souples :

Il faut enlever les verres de contact avant l'instillation de Sandoz Brimonidine et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

4.5 Dose omise

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

5 SURDOSAGE

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

Surdosage systémique découlant de l'ingestion accidentelle :

Il y a très peu d'information sur l'ingestion accidentelle de brimonidine chez les adultes. Le seul événement indésirable signalé à ce jour 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 le tartrate de brimonidine dans le cadre d'un traitement médical du glaucome congénital ou par ingestion accidentelle. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Ophthalmique	Solution à 0,2% p/v tartrate de brimonidine	Contient du chlorure de benzalkonium à 0,005 % comme agent de conservation, de l'acide citrique, de l'alcool polyvinylique, du chlorure de sodium, du citrate de sodium, de l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium pour ajustement du pH et de l'eau purifiée.

Sandoz Brimonidine est stérile et disponible en bouteilles Drop-Trainer® en plastique opaque de couleur blanche, contenant 5 mL ou 10 mL.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

POUR USAGE OPHTALMIQUE TOPIQUE SEULEMENT.

Cancérogenèse et mutagenèse

Aucun effet carcinogène lié au composé n'a été observé lors d'études d'une durée de 21 mois et de 2 ans réalisées chez des rats et des souris ayant reçu par voie orale des doses de 2,5 mg (sous forme de base)/kg/jour et de 1,0 mg (sous forme de base)/kg/jour, respectivement. Ces doses par voie orale sont environ 830 et 330 fois supérieures, respectivement, à la dose ophtalmique quotidienne maximale recommandée chez l'être humain (0,003 mg [sous forme de base]/kg/jour), d'après un poids de 60 kg chez l'être humain.

La brimonidine n'a pas eu d'effet mutagène ou cytogène dans une série d'études menées *in vitro* et *in vivo*, dont le test d'Ames, l'épreuve avec cellule-hôte, le test de détection des aberrations chromosomiques effectué sur des cellules d'ovaire de hamster chinois, des études cytogénétiques menées chez les souris et le test de létalité dominante.

Appareil cardiovasculaire

Bien que le tartrate de brimonidine ait eu un effet négligeable sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque des participants aux essais cliniques, la prudence est de mise lors de son

utilisation chez des personnes atteintes d'une maladie cardiovasculaire grave.

Sandoz Brimonidine doit être utilisée avec prudence en présence de dépression, d'insuffisance cérébrale ou coronarienne, de phénomène de Raynaud, d'hypotension orthostatique ou de thromboangéite oblitérante.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sandoz 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 de diminution de la vigilance.

Sandoz Brimonidine peut également causer une vision trouble ou des troubles de la vue chez certaines personnes. Il faut attendre la disparition de ces symptômes avant de conduire ou d'utiliser des machines.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Le tartrate de brimonidine n'a pas fait l'objet d'études chez des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale; on doit donc utiliser ce produit avec prudence chez ce type de patients.

Fonction visuelle

Le chlorure de benzalkonium, l'agent de conservation dans Sandoz Brimonidine, peut être absorbé par les verres de contact souples. On doit conseiller aux patients qui utilisent des verres de contact souples d'attendre au moins 15 minutes après l'instillation pour mettre leurs verres de contact souples.

Des réactions d'hypersensibilité oculaire différées ont été signalées après l'utilisation du tartrate de brimonidine; certains cas auraient été liés à une hausse de la pression intra-oculaire (PIO). Voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

Fonctions mentale et psychique

Sandoz Brimonidine doit être utilisée avec prudence chez les personnes souffrant de dépression.

Fonction rénale

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

Sensibilité et résistance

Sandoz Brimonidine doit être utilisée avec prudence chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à d'autres agonistes des récepteurs alpha-adrénergiques.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Des études sur la tératogénicité n'ont indiqué aucun effet indésirable chez les rats et les lapins qui ont reçu par voie orale des doses respectives de 1,65 mg base/kg/jour et de 3,33 mg base/kg/jour de tartrate de brimonidine, c'est à dire environ 550 et 1110 fois la dose ophtalmique quotidienne maximale de tartrate de brimonidine recommandée chez l'être humain, en fonction du poids d'un humain de 60 kg.

Le tartrate de brimonidine n'a pas fait l'objet d'étude chez les femmes enceintes. Toutefois, durant les études menées chez l'animal, la brimonidine a traversé le placenta et pénétré dans la circulation fœtale dans une mesure restreinte (ratio de substances liées au médicament dans le sang du fœtus:sang maternel = 0,1-0,3). Des substances dérivées du médicament étaient éliminées des tissus fœtaux 24 heures après l'administration du médicament. La solution ophtalmique de tartrate de brimonidine doit être utilisé pendant la grossesse seulement si les bienfaits éventuels pour la mère justifient les risques auxquels le fœtus est exposé.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si la brimonidine est excrétée dans le lait humain; cependant, durant les études menées chez l'animal, on a constaté que cette substance passait dans le lait maternel. Pendant un traitement avec Sandoz Brimonidine, on devra décider si la mère cesse d'allaiter ou si elle cesse d'utiliser le médicament, compte tenu de l'importance du médicament pour la mère.

7.1.3 Enfants

Nouveau-nés et nourrissons (enfants de moins de 2 ans) : L'utilisation de Sandoz 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 0,2 % chez des enfants âgés de 28 jours à trois mois. Voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants](#).

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

7.1.4 Personnes âgées

En général, aucune différence en termes d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les patients adultes et les patients âgés. La C_{max} et la demi-vie apparente du tartrate de brimonidine étaient semblables chez les personnes âgées (65 ans et plus) ainsi que chez les adultes plus jeunes; son absorption et son élimination par le système ne sont donc pas influencées de façon significative par l'âge.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Deux études cliniques de phase III d'une durée de 12 mois et trois études cliniques auxiliaires ont été menées sur la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine. D'après les données cliniques, les effets indésirables du médicament signalés le plus souvent étaient une sécheresse de la bouche (25,8 %), une hyperémie oculaire (24,8 %), une sensation de brûlure et de picotement (22,5 %), une vue brouillée (17,3 %), un mal de tête (16,3 %), une sensation de corps étranger dans l'oeil (15,5 %) et une fatigue ou une somnolence (15,2 %). Les réactions allergiques oculaires (y compris la blépharoconjonctivite allergique, la conjonctivite allergique et la conjonctivite folliculaire) étaient la cause la plus fréquente d'abandon dans les études cliniques (8,5 %). Bien qu'elles aient été souvent rapportées, la sécheresse de la bouche et l'hyperémie oculaire se sont révélées des causes d'abandon peu fréquentes (taux de 1,1 % et de moins de 1 %, respectivement). Des effets indésirables graves ont été signalés en tout chez 23 patients (3,0 %); aucun de ces effets n'était de nature oculaire et aucun n'a été considéré comme étant lié au traitement.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

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

Tableau 2 – Effets indésirables liés au traitement au tartrate de brimonidine survenus dans ≥1 % des cas

	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'oeil	111 (15,5%)	69 (16,7%)
coloration ou érosion de la cornée	72 (10,0%)	48 (11,6%)
réactions allergiques oculaires ^a	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%)

	Brimonidine 0,2% n = 717 (%)	Timolol 0,5% n = 413 (%)
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%)
oedème conjonctival	38 (5,3%)	26 (6,3%)
oedème 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%)
papilles conjonctivales	7 (1,0%)	9 (2,2%)
Troubles gastro-intestinaux		
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		
fatigue/somnolence	109 (15,2%)	62 (15,0%)
autre effet systémique	32 (4,5%)	25 (6,1%)
asthénie	20 (2,8%)	7 (1,7%)
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 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.

Selon les données d'innocuité de deux études cliniques clés et de trois études auxiliaires menées sur le tartrate de brimonidine, la plupart des effets indésirables sont passagers et rarement assez graves pour mériter que l'on cesse 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 2 ci-dessus à l'aide de la classification des systèmes organiques MedDRA.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

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

Il n'existe aucune étude sur l'innocuité et l'efficacité d'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. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1.3 Enfants](#).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Troubles cardiaques : palpitations

Troubles du système immunitaire : réactions allergiques systémiques

Troubles psychiatriques : dépression

8.5 Effets indésirables observés après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été déterminés pendant l'utilisation après commercialisation de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine 0,2% p/v en pratique clinique. Puisque les signalements sont volontaires et proviennent d'une population de taille inconnue, il est impossible d'en estimer la fréquence.

Troubles cardiaques : palpitations / arythmies (notamment une bradycardie ou une tachycardie)

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

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité

Troubles du système nerveux : syncope

Troubles psychiatriques : dépression

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

Troubles vasculaires : hypotension

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

Troubles du système immunitaires : hypersensibilité

Troubles du système nerveux : étourdissements, somnolence

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le tartrate de brimonidine n'a pas eu d'effets notables sur le pouls et sur la tension artérielle durant des études cliniques au long cours. Cependant, comme la classe des agonistes des récepteurs alpha-adrénergiques peut abaisser le pouls et la tension artérielle, la prudence est conseillée lors de l'utilisation concomitante avec des médicaments tels que les bêtabloquants (ophtalmiques et (ou) systémiques), les antihypertenseurs et (ou) les glucosides cardiotoniques.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune étude d'interactions médicament-comportement en bonne et due forme n'a été menée sur la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine.

9.4 Interactions médicament-médicament

On a rapporté que les antidépresseurs tricycliques émoussaient l'effet hypotensif de la clonidine systémique. On ignore si l'utilisation de ces agents en concomitance avec le tartrate de brimonidine peut entraver la réduction de la PIO. On ne possède aucune donnée sur la concentration de catécholamines présentes dans la circulation après l'instillation du tartrate de brimonidine. Cela dit, la prudence est de rigueur chez les patients qui prennent des antidépresseurs tricycliques qui peuvent influencer sur la biotransformation et le captage des amines circulantes.

Bien qu'aucune étude portant spécifiquement sur le tartrate de brimonidine n'ait été menée, on doit tenir compte de la possibilité d'un effet additif ou potentialisateur lorsque ce produit est utilisé avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC) (p. ex., alcool, barbituriques, opiacés, sédatifs ou anesthésiques).

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Effets du médicament-épreuves de laboratoire

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

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le tartrate de brimonidine est un stimulant des récepteurs alpha-adrénergiques relativement sélectif qui, lors d'épreuves de fixation à des radioligands et d'épreuves fonctionnelles, s'est révélé environ 1000 fois plus sélectif à l'égard du récepteur alpha-2 adrénérique que du récepteur alpha-1 adrénérique. Du fait de cette sélectivité, il n'y a pas de vasoconstriction des microvaisseaux associée aux xénogreffes de la rétine chez les humains.

L'administration topique de brimonidine réduit la pression intraoculaire (PIO) chez l'être humain. Lorsqu'il est utilisée de la manière prescrite, Sandoz Brimonidine abaisse la PIO, tout en ayant un effet minimal sur les paramètres cardiovasculaires.

Sandoz Brimonidine a un court délai d'action et produit son effet hypotensif oculaire maximal environ 2 heures après son instillation. L'effet du médicament dure au moins 12 heures.

Les résultats d'études fluorophotométriques menées chez les animaux et chez les êtres humains donnent à penser que le tartrate de brimonidine agit de 2 manières; Sandoz Brimonidine réduit la PIO en diminuant la formation d'humeur aqueuse et en augmentant l'écoulement uvéoscléral.

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 8e jour) d'application BID d'une goutte de tartrate de brimonidine à 0,2 % à un oeil et d'excipient à l'autre oeil, à double insu. Les résultats de cette étude (moyenne \pm écart-type) sont inscrits dans le Tableau 3 et révèlent que la brimonidine réduit la PIO chez les humains en réduisant le débit aqueux entrant et en augmentant la circulation uvéosclérale.

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

	Control Eye		Treated Eye	
	Baseline	Day 8	Baseline	Day 8
PIO	21,3 \pm 1,0	20,0 \pm 0,6*	20,6 \pm 0,8	15,9 \pm 0,6*†
Fa	2,6 \pm 0,2	2,3 \pm 0,1*	2,5 \pm 0,2	2,0 \pm 0,1*
Fu _{fl}	0,35 \pm 0,20	0,50 \pm 0,17	0,12 \pm 0,28	0,65 \pm 0,16*
Fu _{ton}	0,28 \pm 0,31	0,08 \pm 0,35	0,25 \pm 0,37	1,02 \pm 0,11*†
C _{fl}	0,22 \pm 0,03	0,16 \pm 0,02*	0,22 \pm 0,03	0,21 \pm 0,03
C _{ton}	0,17 \pm 0,01	0,19 \pm 0,02	0,19 \pm 0,03	0,16 \pm 0,02
Pev	8,9 \pm 0,5	8,5 \pm 0,4	8,8 \pm 0,5	9,2 \pm 0,3

* $p \leq 0.05$ par rapport au début

† $p \leq 0.05$ par rapport au groupe témoin

Fa = circulation aqueuse (mL/min)

C_{ri} = capacité de circulation (mL/min/mmHg)

IOP = pression intra-oculaire (mmHg)

C_{ton} = facilité de circulation tonographique (mL/min/mmHg)

Pev = pression veineuse épisclérale (mmHg)

Fu_{ri} = circulation uvéosclérale par fluorophotométrie (mL/min)

Fu_{ton} = circulation uvéosclérale par tonographie (mL/min)

10.2 Pharmacodynamie

Le brimonidine de tartrate n'a aucun effet sur la fonction pulmonaire ou sur la tachycardie provoquée par l'effort. Les effets cardiovasculaires du brimonidine de tartrate lors d'un effort fourni par des volontaires sains se sont limités à une légère baisse de la tension artérielle systolique, cliniquement non significative, pendant la période de récupération après une épreuve sur tapis roulant.

Dans des études à court terme (maximum de quatre jours) menées sur des volontaires normaux en santé, la solution de tartrate de brimonidine avec chlorure de benzalkonium comme agent de conservation a réduit la PIO considérablement mieux que l'excipient pour toutes les concentrations testées (de 0,02 à 0,5 %). Elle a également été jugée sans danger et confortable.

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

Chez des personnes atteintes de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, les concentrations de 0,08 %, 0,2 % et 0,5 % de tartrate de brimonidine pendant un mois (BID) ont été jugées à la fois efficaces et sécuritaires. Toutes les concentrations testées étaient significativement plus efficaces que l'excipient pour la réduction d'une PIO élevée. Les deux concentrations les plus fortes de tartrate de brimonidine étaient également plus efficaces que celle de 0,08 %. Par contre, le tartrate de brimonidine à 0,5 % n'était pas plus efficace que la solution à 0,2 % pour le traitement à long terme. L'effet maximal sur la PIO est survenu après

deux heures pour le tartrate de brimonidine à 0,08 %, 0,2 % et 0,5 %. La baisse la plus importante de PIO était liée à la dose : il y a eu réduction maximale de 27 % par rapport au niveau de référence avec le tartrate de brimonidine à 0,2 % et de 31 % avec la solution à 0,5 %. Le tartrate de brimonidine à 0,5 % était toutefois associé à une incidence d'effets indésirables supérieure à celle des solutions à 0,2 % et 0,08 %, y compris la vision trouble, la sensation de corps étranger dans l'oeil, la fatigue et la somnolence. La sécheresse de la bouche a été constatée plus souvent dans tous les groupes de traitement actif que dans le groupe recevant l'excipient. Son incidence était également supérieure pour la solution de tartrate de brimonidine à 0,5 % que pour celle à 0,08 %. Bien que le traitement à la brimonidine n'ait pas semblé avoir eu d'effet significatif sur la fréquence cardiaque, des mesures de la pression artérielle prises le jour indiquaient que le tartrate de brimonidine à 0,5 % entraînait une baisse supérieure à celle causée par l'excipient ou par les concentrations plus faibles. Les baisses moyennes de pression artérielle observées n'ont pas été jugées cliniquement significatives.

10.3 Pharmacocinétique

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

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	t_{1/2} (h)	SSC_{0-12 h}
BID pendant 10 jours moyenne	0,0585	1-4	3	0,309

Absorption

À la suite de l'instillation oculaire du tartrate de brimonidine BID (dans les deux yeux) chez les humains pendant 10 jours, nous avons noté que les concentrations plasmatiques étaient faibles (moyenne C_{max} = 0,06 ng/mL). Les taux plasmatiques maximaux de la brimonidine étaient atteints 1 à 4 heures après l'administration de l'une ou de l'autre des deux concentrations du tartrate de brimonidine et diminuaient par la suite; la demi-vie systémique était d'environ 3 heures.

L'absorption systémique de la brimonidine après l'administration oculaire d'une dose unique (dans les deux yeux) de tartrate de brimonidine à 0,08 %, 0,2 % et 0,5 % chez des volontaires en santé a donné lieu à une hausse de C_{max} et de surface sous la courbe (SSC) en fonction de la dose. La SSC augmentait proportionnellement avec la dose pour les concentrations de 0,08 % et de 0,2 %. Pour la solution à 0,5 %, l'augmentation était inférieure à ce qui aurait été proportionnel. Après la dose de 0,5 %, la C_{max} plasmatique et la SSC₀₋₄ étaient approximativement de 0,1 mg/mL et de 0,5 ng·h/mL, respectivement. Le T_{max} moyen était de 2 à 3 heures pour toutes les concentrations testées dans l'étude. De manière générale, les concentrations plasmatiques ont baissé jusqu'à atteindre un niveau indétectable dans les 12 heures suivant la dose. La t_{1/2} plasmatique apparente allait de 2 à 5 heures (moyenne = 3,3 heures).

Métabolisme

La brimonidine est métabolisée principalement par le foie.

Élimination

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

Populations particulières et états pathologiques

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

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Sandoz Brimonidine doit être conservé entre 4 et 30°C.

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

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

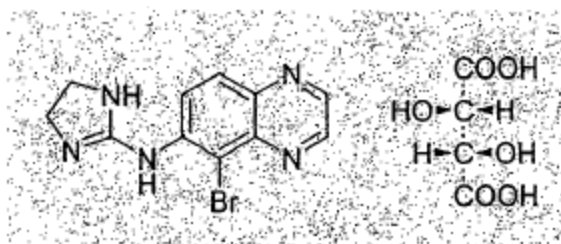
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Tartrate de brimonidine

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{11}H_{10}BrN_5 \cdot C_4H_6O_6$ et 442,24 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le tartrate de brimonidine est une poudre de couleur blanc cassé, jaune pâle à rose pâle, avec un intervalle de point de fusion situé entre 202 et 210 °C. La substance est soluble dans l'eau (34 mg/mL) et dans le diméthylsulfoxyde (> 60 mg/mL), légèrement soluble dans le propylène glycol ($\approx 1,0$ mg/mL) et très légèrement soluble dans l'éthanol (0,6 mg/mL) et l'acétone (< 0,2 mg/mL). Le pH d'une solution de tartrate de brimonidine 1 % dans l'eau est de 3,5 à la température ambiante. Une valeur pKa de $7,78 \pm 0,05$ a été déterminée.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques pas indication

Maîtrise de la pression intra-oculaire

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

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et	Nombre de sujets			Âge moyen (plage)	Sexe (H/F)
			Nombre ayant commencé	Nombre ayant terminé	Nombre dans l'analyse		

		durée	l'étude	l'étude	privilégié e		
103-7831	Étude multicentrique à double insu, à répartition aléatoire, à contrôle par un agent actif et menée en groupes parallèles	Une goutte dans chaque oeil deux fois par jour B - Brimonidine 0,2 % T - Timolol 0,5 % 1 an	443 B – 221 T – 222	286 B – 119 T – 167	394 B – 186 T – 188	62,5 (28-84) B – 62,7 (28-84) T – 62,2 (34-83)	107/125 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 oeil deux fois par jour B - Brimonidine 0,2 % T - Timolol 0,5 % 1 an	483 B – 292 T – 191	305 B – 156 T – 149	463 B – 280 T – 183	62,3 (28-86) B – 63,0 (28-86) T – 61,4 (33-83)	2234/229 B – 138/142 T – 96/87

* répartition aléatoire inégale – rapport 3:2, brimonidine

Tableau 6 – Résultats des études 103-7831 et 104-7831 sur la maîtrise de la pression intra-oculaire – Valeurs de pression intra-oculaire (mm Hg) dans les études de phase 3 (analyse privilégiée)

		Étude 103-7831		Étude 104-7831	
		Brimonidine tartrate (0,2%) n = 186	Timolol (0,5%) n = 188	Brimonidine tartrate (0,2%) n = 274	Timolol (0,5%) n = 180
Au départ	Heure-0				
	Moyenne	25,80	25,87	25,96	25,85
	É.-T.	2,31	2,81	3,01	2,80
	Min / Max	23,0 / 32,0	23,0 / 34,0	22,5 / 34,5	23,0 / 34,0

		Étude 103-7831		Étude 104-7831	
		Brimonidine tartrate (0,2%) n = 186	Timolol (0,5%) n = 188	Brimonidine tartrate (0,2%) n = 274	Timolol (0,5%) n = 180
	Heure-2				
	Moyenne	24,20	24,19	25,06	24,73
	É.-T.	3,45	3,35	3,38	3,12
	Min / Max	15,0 / 34,5	12,5 / 34,0	17,5 / 36,0	-19,5 / 2,0
12^e mois	Heure-0				
	Variation moyenne par rapport à la valeur de départ	-3,67	-5,88	-3,80	-5,72
	É.-T.	3,98	3,38	3,73	3,34
	Min / Max	-11,5 / 8,5	-16,0 / 6,5	-12,5 / 6,5	-13,0 / 5,5
	Valeur p^a	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	Heure-2				
	Variation moyenne par rapport à la valeur de départ	-5,30	-5,61	-7,00	-5,49
	É.-T.	3,79	3,62	4,18	3,70
	Min / Max	-13,5 / 8,0	-14,0 / 4,5	-20,5 / 2,5	-12,5 / 6,0
	Valeur p^a	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Globalement^b		-4,32	-6,33	-6,81	-5,91

Le tartrate de brimonidine abaisse la pression intraoculaire, tout en ayant un effet minimal sur les paramètres cardiovasculaires (fréquence cardiaque, tension artérielle systolique et diastolique) et n'a aucun effet apparent sur les paramètres pulmonaires (spirométrie et fréquence respiratoire).

L'efficacité à long terme du tartrate de brimonidine utilisée 2 fois par jour a été démontrée lors de 2 études multicentriques d'une durée de 1 an menées chez des sujets atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Durant ces essais, le tartrate de brimonidine a abaissé, en moyenne, la PIO de 4,3 mmHg à la concentration minimale et de 6,7 mmHg à la concentration maximale. Les baisses de la PIO se sont maintenues pendant la durée des études chez la majorité des patients; aucune tachyphylaxie n'a été observée. Neuf pour cent (9 %) des sujets ont abandonné les études en raison d'une maîtrise inadéquate de leur pression intraoculaire.

Le profil de temps-concentration plasmatique était semblable chez les volontaires en santé jeunes et âgés après l'instillation oculaire d'une dose de tartrate de brimonidine 0,2 %. Toutefois, les personnes âgées étaient enclines à avoir une exposition systémique à la brimonidine légèrement supérieure. La concentration d'équilibre a pu être atteinte en 7 jours de doses multiples (dans les deux yeux, b.i.d.) chez des jeunes (de 23 à 39 ans). L'administration de deux doses par voie oculaire pendant 10 jours n'a pas changé les paramètres d'absorption et d'élimination systémique de la brimonidine chez les jeunes. La C_{max} moyenne était de 0,0585 ng/mL tandis que la SSC_{0-12} était de 0,309 ng·h/mL après plusieurs doses. On a constaté une

légère accumulation médicamenteuse systémique après des doses répétées (facteur d'accumulation : 1,4), conformément à la demi-vie apparente de 3 heures. Plus de 12 heures après la dose finale, les concentrations plasmatiques étaient indétectables ou approchaient de la limite d'analyse quantitative. Les tensions artérielles systolique et diastolique étaient généralement réduites par l'administration de tartrate de brimonidine. Ces réductions de la pression artérielle étaient généralement légèrement plus élevées chez les personnes âgées que chez les jeunes.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

La dose létale médiane aiguë (DL₅₀) ou la dose létale minimale (DLM) de brimonidine, administrée par voie orale et intraveineuse (IV), a été évaluée chez les souris, les rats, les lapins et les chiens. Les valeurs correspondantes pour chaque étude sont exposées ci-dessous :

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

* Les doses sont exprimées sous forme de base, sauf dans le cas de la DLM chez la souris et le rat, où elles sont exprimées sous forme de tartrate de brimonidine.

** Selon les données issues d'autres études portant sur une dose unique de solution de tartrate de brimonidine 0,2 % et 0.5% administrée par voie orale à des souris et à des rats, la DLM par voie orale est supérieure à 10 mg/kg.

Les signes cliniques observés le plus souvent lors des études de toxicité aiguë portant sur une dose unique étaient principalement l'effet hypotensif pharmacologique exagéré du composé; ces signes englobaient les suivants : sédation, ataxie, prostration, ptosis, atténuation ou perte

du réflexe de clignement, opacification de la cornée, hypotension, bradycardie, hypothermie, dépression respiratoire, arrêt respiratoire et collapsus circulatoire. Les changements oculaires ont été constatés seulement après l'administration de doses égales ou supérieures à la dose DLM.

Toxicité chronique

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

La brimonidine a été administrée de façon répétée par voie orale à des souris (3 études – de 12 à 13 semaines), à des rats (6 études – de 6 jours à 1 an), à des chiens (2 études – de 4 à 14 semaines) et à des singes (2 études – 1 année chacune). Elle a aussi été administrée par voie oculaire à des lapins (2 études – de 1 et 6 mois), à des chiens (1 étude – 4 semaines) et à des singes (1 étude – 1 an). On n'a pas observé d'effets indésirables lors de l'administration par voie orale à des souris de doses environ 165 fois supérieures à la dose oculaire recommandée chez l'être humain, de doses environ 80 fois supérieures à la dose oculaire recommandée chez l'être humain à des rats, de doses environ 25 fois supérieures à la dose oculaire recommandée chez l'être humain à des lapins, de doses environ 55 fois supérieures à la dose oculaire recommandée chez l'être humain à des chiens et de doses environ 33 fois supérieures à la dose oculaire recommandée chez l'être humain à des singes. Des doses environ 330 fois supérieures à celle qui est recommandée par voie oculaire chez l'être humain ont démontré des effets toxiques correspondant à ceux de la classe pharmacologique du composé.

On a étudié les effets de l'administration prolongée par voie orale de doses extrêmes équivalant à environ 3000 fois la dose oculaire recommandée chez l'être humain. À ces doses extrêmes, les souris ont présenté une hyperplasie et une déplétion des cellules caliciformes du rectum et du côlon, une hypertrophie de la tunique musculaire de l'intestin grêle et du gros intestin, de même qu'une hyperplasie de l'épithélium non glandulaire de l'estomac. Chez les rats ayant reçu par voie orale une dose équivalant à environ 1500 fois la dose oculaire chez l'être humain, on a observé un épaississement de la muqueuse musculaire de l'intestin grêle; on a noté une incidence proportionnelle à la dose d'invagination iléale chez tous les rats, mais pas de lésions ou de changements morphologiques connexes. Des signes de toxicité caractérisés par une réduction du gain de poids corporel et/ou une diminution de la consommation de nourriture ont souvent été relevés aux doses orales les plus élevées chez la souris, le rat et le singe. Les effets les plus notables observés durant les études de toxicité subaiguë étaient une exagération de l'effet pharmacologique caractérisé par de la sédation, de l'ataxie, de l'hypoactivité, un ptosis, une baisse de tonus musculaire, de l'hypotension et de la bradycardie.

On n'a pas observé d'effets indésirables lors de l'administration par voie oculaire de doses environ 120 fois supérieures à la dose oculaire recommandée chez l'être humain à des lapins, de doses environ 20 fois supérieures à la dose oculaire recommandée chez l'être humain à des chiens et de doses environ 40 fois supérieures à la dose recommandée chez l'être humain à des singes.

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

Les concentrations plasmatiques maximales de brimonidine après l'administration par voie orale d'une dose de 2,5 mg (sous forme de base)/kg/jour à des souris pendant 21 mois correspondent à environ 77 fois l'exposition systémique chez l'être humain au tartrate de brimonidine 0,2% instillée dans chaque œil (1 goutte), 2 fois par jour, pendant 10 jours et à environ 44 fois l'exposition systémique humaine au tartrate de brimonidine 0,5 % administrée en dose unique (une goutte dans chaque œil). Après 2 ans d'administration par voie orale d'une dose de 1,0 mg (sous forme de base)/kg/jour à des rats, les concentrations plasmatiques étaient environ 118 fois supérieures à celles qui ont été observées chez les êtres humains recevant 1 goutte de tartrate de brimonidine 0,2% dans chaque œil, 2 fois par jour, pendant 10 jours et environ 67 fois supérieure à celle d'humains recevant une dose unique du tartrate de brimonidine 0,5 % (une goutte dans chaque œil). On n'a pas observé d'effet tumorigène chez des souris ou des rats ayant reçu une dose de 2,5 mg (sous forme de base)/kg/jour (environ 830 fois la dose oculaire recommandée chez l'être humain) pendant une période pouvant atteindre 24 mois.

Génotoxicité : La brimonidine n'a pas eu d'effet mutagène ou cytogène dans une série d'études *in vitro* et *in vivo*, dont le test d'Ames, l'épreuve avec cellule-hôte, le test de détection des aberrations chromosomiques effectué sur des cellules d'ovaire de hamster chinois, des études cytogénétiques menées chez la souris et le test de létalité dominante.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Il est ressorti d'études toxicologiques sur la reproduction menées chez les rats et les souris que la brimonidine n'avait pas d'effets indésirables sur la fertilité et la capacité de reproduction en général, et qu'elle ne présentait pas de signes d'activité tératogène ou embryolétale aux doses administrées.

Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de brimonidine mesurées durant l'étude sur la tératogénicité effectuée chez le rat (1,65 mg [sous forme de base]/kg/jour, par voie orale) correspondaient à environ 333 fois l'exposition systémique chez l'être humain au tartrate de brimonidine 0,2% instillée dans chaque œil (1 goutte), 2 fois par jour, pendant 10 jours et à environ 189 fois l'exposition systémique humaine au tartrate de brimonidine 0,5 % administré en dose unique (une goutte dans chaque œil). Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de brimonidine relevées dans l'étude sur la tératogénicité réalisée chez le lapin (3,33 mg [sous forme de base]/kg/jour, par voie orale) étaient environ 24 fois supérieures à celles qui ont été observées chez les êtres humains recevant une goutte de tartrate de brimonidine 0,2% dans chaque œil, 2 fois par jour, pendant 10 jours et à environ 14 fois le niveau plasmatique noté chez des humains recevant une dose unique de tartrate de brimonidine 0,5 % (une goutte dans chaque œil).

On n'a pas noté d'effets tératologiques et d'effets sur la reproduction liés au traitement chez les rats F1, mais une réduction du poids corporel a été observée à la dose de 1,65 mg (sous forme de base)/kg/jour après 14 jours. Une réduction du gain de poids corporel proportionnelle à la dose était observée chez les rats à des doses de 0,66 et de 1,65 mg (sous forme de base)/kg/jour après 15 jours.

Lors d'une étude menée chez le lapin, le gain de poids corporel et la consommation de nourriture dans les groupes recevant une faible dose et une dose moyenne étaient comparables à ceux du groupe témoin tout au long de l'étude. Des avortements spontanés sont survenus chez 2 des 8 lapines à la dose de 3,3 mg (sous forme de base)/kg/jour (21^e ou 23^e jour de gestation) et s'expliquent peut-être par les effets pharmacologiques exagérés observés à une telle dose. Aucun animal n'a avorté à la dose de 0,165 ou de 0,66 mg (sous forme de base)/kg/jour. L'autopsie pratiquée chez la mère n'a en général rien mis en évidence. On n'a noté aucun signe d'embryotoxicité, de fœtotoxicité ou de tératogénicité liée au traitement à des doses pouvant atteindre 3,3 mg (sous forme de base)/kg/jour (environ 1100 fois la dose oculaire recommandée chez l'être humain). Durant une autre étude menée chez 20 lapines ayant reçu par voie orale des doses pouvant atteindre 2,64 mg (sous forme de base)/kg/jour, aucun effet indésirable n'a été observé, si ce n'est une diminution du gain de poids durant la période d'administration du médicament, et aucun effet embryolétal ou tératogène lié au traitement n'a été observé.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ALPHAGAN, solution ophtalmique de tartrate de brimonidine, 0,2% p/v, numéro de contrôle de la présentation : 267088, Monographie de produit, Corporation AbbVie. (29 septembre 2022)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr SANDOZ BRIMONIDINE

Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine

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

Pour quoi utilise-t-on Sandoz Brimonidine?

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

Comment Sandoz Brimonidine agit-il?

Sandoz Brimonidine est une solution ophtalmique qui limite la quantité de liquide qui entre dans l'oeil et qui augmente la quantité qui en sort. Ce faisant, elle réduit la pression à l'intérieur de l'oeil. Elle contient un agent de conservation.

Quels sont les ingrédients de Sandoz Brimonidine?

Ingrédient médicamenteux : tartrate de brimonidine

Ingrédients non médicamenteux : 0,005 % de chlorure de benzalkonium (agent de conservation), acide citrique, alcool polyvinylique, eau purifiée, chlorure de sodium et citrate de sodium. Il est possible qu'on y ajoute également de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

Sandoz Brimonidine se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution ophtalmique à 0,2 % p/v

N'utilisez pas Sandoz Brimonidine dans les cas suivants :

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

- Sandoz Brimonidine ne doit pas être administré aux enfants âgés de moins de 2 ans.

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

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

Autres mises en garde

Informez immédiatement votre professionnel de la santé :

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

Demandez à votre professionnel de la santé si vous devez continuer à utiliser Sandoz Brimonidine.

Conduite de véhicules ou utilisation de machines :

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

Enfants (de 2 à 18 ans) :

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

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

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Sandoz Brimonidine :

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

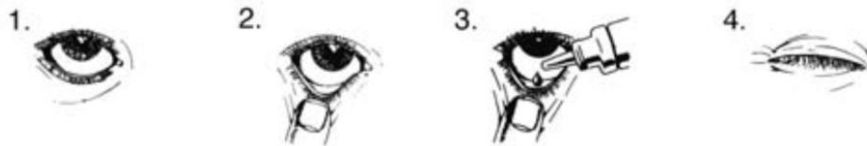
Comment Sandoz Brimonidine s'administre-t-il?

- N'utilisez pas le flacon si le sceau inviolable du goulot est brisé avant la première utilisation.
- Sandoz Brimonidine contient un agent de conservation, le chlorure de benzalkonium, qui peut modifier la couleur des verres de contact souples. Si vous portez des verres de contact, retirez-les avant d'utiliser Sandoz Brimonidine. Attendez au moins 15 minutes après avoir mis les gouttes avant de les remettre.
- Utilisez toujours Sandoz Brimonidine en suivant à la lettre les directives de votre professionnel de la santé.
- Si vous utilisez Sandoz Brimonidine en même temps que d'autres gouttes pour les yeux, laissez s'écouler au moins cinq minutes entre l'administration des gouttes et l'administration de Sandoz Brimonidine.

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

Suivez les étapes ci-dessous pour une utilisation adéquate de Sandoz Brimonidine :

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



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

Dose habituelle

En suivant les instructions ci-dessus, mettez une goutte de Sandoz Brimonidine dans l'oeil atteint deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle.

Surdose

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

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

Dose omise

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Sandoz Brimonidine?

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

- altérations du goût
- détérioration de la vision
- réaction allergique
- vision trouble
- symptômes semblables à ceux du rhume
- contraction de la pupille de l'oeil
- dépression
- étourdissements
- somnolence
- sécheresse de la bouche
- sécheresse du nez
- érosion à la surface de l'oeil et coloration
- écoulement oculaire
- irritation de l'oeil
- sécheresse oculaire
- évanouissement
- faiblesse générale
- mal de tête
- irritation oculaire (rougeur oculaire, sensation de brûlure ou de picotement, sensation d'un corps étranger dans l'oeil)
- démangeaisons oculaires
- irritation locale (inflammation et gonflement de la paupière, douleur et larmoiement)
- sensibilité à la lumière
- réaction cutanée
- symptômes touchant le ventre et la digestion
- gonflement de la pupille de l'oeil
- fatigue ou somnolence

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Bradycardie (battements de coeur anormalement lents)		✓	

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

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

Déclaration des effets secondaires

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

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

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

Conservation

Sandoz Brimonidine devrait être conservé à une température de 4 °C à 30 °C.

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

Garder hors de la portée des enfants.

Pour en savoir plus sur Sandoz Brimonidine :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produitssante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), ou le site Web du fabricant www.sandoz.ca/fr, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-31-3062.

Le présent feuillet a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 15 mars 2023