

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**PrAPO-BRIMONIDINE**

Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine

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

Stimulant des récepteurs  $\alpha_2$  adrénergiques relativement sélectif

Code ATC : S01EA05

APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto, (Ontario)  
M9L 1T9

Date d'autorisation initiale :  
25 novembre 2004

Date de révision :  
2 janvier 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 279438

## 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.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques .....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	5
4.4 Administration .....	5
4.5 Dose omise.....	5
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>5</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....</b>	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>6</b>
7.1 Populations particulières.....	8
7.1.1 Femmes enceintes.....	8
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	8
7.1.3 Enfants .....	9
7.1.4 Personnes âgées .....	9
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>9</b>
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 Troubles.....	12
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	12
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>13</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	13
9.3	Interactions médicament-comportement.....	13
9.4	Interactions médicament-médicament .....	13
9.5	Interactions médicament-aliment .....	13
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	14
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	14
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>14</b>
10.1	Mode d'action.....	14
10.2	Pharmacodynamie.....	15
10.3	Pharmacocinétique.....	16
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>18</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....</b>	<b>18</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>19</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>19</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>19</b>
14.1	Études cliniques par indication .....	19
	Maitrise de la pression intra-oculaire.....	20
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>22</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>22</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>25</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>		<b>27</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

APO-BRIMONIDINE (tartrate de brimonidine) solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % p/v est indiqué pour :

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

#### 1.1 Enfants

**Enfants (moins de 18 ans)** : L'innocuité et l'efficacité de solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % 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

APO-BRIMONIDINE solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % p/v est contre-indiqué chez :

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

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

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

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- La dose recommandée est d'une goutte d'APO-BRIMONIDINE solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % dans chaque œil atteint, deux fois par jour (BID), à environ 12 heures d'intervalle.

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

#### 4.4 Administration

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

Verres de contact souples :

Il faut enlever les verres de contact avant l'instillation d'APO-BRIMONIDINE solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % p/v et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

#### 4.5 Dose omise

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

### 5 SURDOSAGE

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

Surdosage systémique découlant de l'ingestion accidentelle :

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

Des symptômes de surdosage de brimonidine comme l'apnée, la bradycardie, le coma, l'hypotension, l'hypothermie, l'hypotonie, la léthargie, la pâleur, la dépression respiratoire et la somnolence ont été signalés chez des nouveau-nés, des nourrissons et des enfants qui recevaient solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % dans le cadre d'un traitement médical du glaucome congénital ou qui ont ingéré le médicament de façon accidentelle. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

**Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement**

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Ophtalmique	Solution, tartrate de brimonidine à 0,2 % p/v	Acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, acide citrique, alcool polyvinylique, chlorure de benzalkonium à 0,0050% (comme agent de conservation), chlorure de sodium, citrate de sodium, et de l'eau pour injection.

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

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

POUR USAGE TOPIQUE OPHTALMIQUE SEULEMENT.

### Cancérogenèse et mutagenèse

Aucun effet cancérogène en rapport avec le composé n'a pas été observé au cours d'études de 21 mois et de deux ans menées sur des souris et des rats qui ont reçu par voie orale des doses de 2,5 mg base/kg/jour et de 1,0 mg base/kg/jour de tartrate de brimonidine, respectivement. Ces doses orales sont respectivement environ 830 et 330 fois supérieures à la dose ophtalmique quotidienne maximale de solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % recommandée chez l'humain (0,003 mg base/kg/jour), en fonction du poids d'un humain de 60 kg.

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

### **Appareil cardiovasculaire**

Bien que solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % ait eu des effets minimes sur la pression sanguine et la fréquence cardiaque des personnes participant aux études cliniques, il faut faire preuve de prudence dans le cas de personnes atteintes d'une maladie cardiovasculaire grave.

La solution ophtalmique APO-BRIMONIDINE à 0,2 % p/v doit être utilisé avec prudence chez les personnes souffrant d'insuffisance cérébrale ou coronarienne, de la maladie de Raynaud, d'hypotension orthostatique ou de thromboangéite oblitérante.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

La solution ophtalmique APO-BRIMONIDINE à 0,2 % p/v, 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.

La solution ophtalmique APO-BRIMONIDINE à 0,2 % p/v 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**

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

### **Fonction visuelle**

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

Des réactions d'hypersensibilité oculaire différées ont été signalées après l'utilisation de la solution ophtalmique APO-BRIMONIDINE à 0,2 % p/v; certains cas auraient été liés à une hausse de la pression intra-oculaire (PIO). Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

## **Fonctions mentale et psychique**

La solution ophtalmique APO-BRIMONIDINE à 0,2 % p/v doit être utilisée avec prudence chez les personnes souffrant de dépression.

## **Fonction rénale**

Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % 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**

La solution ophtalmique APO-BRIMONIDINE à 0,2 % p/v doit être utilisée avec prudence chez les personnes présentant une hypersensibilité connue à d'autres stimulants des récepteurs alpha-adrénergiques.

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

Des études sur la tératogénicité n'ont indiqué aucun effet indésirable chez les rats et les lapins qui ont reçu par voie orale des doses respectives de 1,65 mg base/kg/jour et de 3,33 mg base/kg/jour de tartrate de brimonidine, c'est-à-dire respectivement environ 550 et 1110 fois la dose ophtalmique quotidienne maximale de solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % recommandée chez l'humain, en fonction du poids d'un humain de 60 kg.

Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. Cependant, lors d'études chez les animaux, la brimonidine a traversé le placenta et est entrée dans la circulation fœtale en faible quantité (le rapport entre la substance d'origine médicamenteuse présente dans le sang du fœtus et celle présente dans le sang de la mère était de 0,1 à 0,3). La substance d'origine médicamenteuse était éliminée des tissus du fœtus 24 heures après l'administration. La solution ophtalmique APO-BRIMONIDINE à 0,2 % p/v doit être utilisée pendant la grossesse seulement si les bienfaits éventuels pour la mère justifient les risques possibles pour le fœtus.

#### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

On ignore si la brimonidine est excrétée dans le lait humain; cependant, dans les études menées chez l'animal, il a été démontré qu'elle était excrétée dans le lait maternel. Il faut décider s'il vaut mieux interrompre le traitement à la solution ophtalmique APO-BRIMONIDINE à 0,2 % p/v ou cesser l'allaitement, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

### 7.1.3 Enfants

**Nouveau-nés et nourrissons (enfants de moins de 2 ans) : L'utilisation d'APO-BRIMONIDINE est contre- indiquée chez les nouveau-nés et les nourrissons.** Plusieurs effets indésirables graves ont été signalés à la suite de l'utilisation de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % chez des nourrissons âgés de 28 jours à trois mois. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.](#)

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

### 7.1.4 Personnes âgées

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

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Deux études cliniques de phase III d'une durée de 12 mois et trois études cliniques auxiliaires ont été menées sur solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 %. 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'œil (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 à solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % survenus dans ≥ 1 % des cas**

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

	<b>Brimonidine à 0,2 % n = 717 (%)</b>	<b>Timolol à 0,5 % n = 413 (%)</b>
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 %)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
fatigue/somnolence	109 (15,2 %)	62 (15,0 %)
autre effet systémique	32 (4,5 %)	25 (6,1 %)
asthénie	20 (2,8 %)	7 (1,7 %)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
mal de tête	117 (16,3 %)	83 (20,1 %)
étourdissements	30 (4,2 %)	15 (3,6 %)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
troubles des voies respiratoires supérieures	43 (6,0 %)	21 (5,1 %)
sécheresse nasale	7 (1,0 %)	4 (1,0 %)
<sup>a</sup> 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 solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 %, 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 solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % était utilisé comme traitement d'appoint. Chez 8 % des enfants, le symptôme était grave et il a mené à la cessation du traitement chez 13 % d'entre eux. L'incidence de la somnolence diminuait 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  $\leq 20$  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 la commercialisation**

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

**Troubles 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 solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,15 % P en pratique clinique. Puisque les signalements sont volontaires et proviennent d'une population de taille

inconnue, il est impossible d'en estimer la fréquence.

**Troubles oculaires :** vision trouble, conjonctivite

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

**Troubles du système immunitaire :** hypersensibilité

**Troubles du système nerveux :** étourdissements, somnolence

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % n'a pas eu d'effets cliniques notables sur le pouls et la pression sanguine lors d'études cliniques sur des cas chroniques. Cependant, étant donné que les médicaments de la classe des stimulants des récepteurs alpha-adrénergiques peuvent baisser le pouls et la pression sanguine, il est recommandé de faire preuve de prudence lors de l'utilisation simultanée de médicaments tels que les bêtabloquants (ophtalmiques et (ou) systémiques), les antihypertenseurs et (ou) les glucosides cardiotoniques.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune étude d'interactions médicament-comportement en bonne et due forme n'a été menée sur Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 %.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

On a observé que les antidépresseurs tricycliques affaiblissent l'effet hypotensif de la clonidine systémique. On ignore si l'utilisation simultanée de ces agents et de Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % peut influencer sur l'effet de diminution de la PIO. Il n'existe aucune donnée sur le taux des catécholamines circulantes après l'instillation d' Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 %. Cependant, la prudence est recommandée chez les personnes qui prennent des antidépresseurs tricycliques, lesquels peuvent avoir un effet sur le métabolisme et sur la captation des amines circulantes.

Bien que solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % n'ait pas fait l'objet d'études précises en ce qui a trait aux interactions médicamenteuses, il faut tenir compte de la possibilité d'effets additifs ou de potentialisation avec les dépresseurs du système nerveux central (SNC) (p. ex., alcool, barbituriques, opiacés, sédatifs et anesthésiques).

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

## 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

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

Lorsque la brimonidine est appliquée de manière topique, elle diminue la pression intra-oculaire (PIO) chez les humains. Lorsqu'il est utilisé selon les directives, Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % diminue la PIO élevée avec un minimum d'effet sur les paramètres cardio-vasculaires.

Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % agit rapidement; l'effet hypotensif oculaire maximal est généralement atteint environ deux heures après l'instillation et la durée de son effet est d'environ douze heures ou plus.

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

L'effet de la brimonidine sur la dynamique de l'humeur aqueuse a été déterminé chez 21 patients atteints d'hypertension oculaire. Des mesures ont été prises au début de l'étude ainsi qu'après une semaine (au 8<sup>e</sup> jour) d'application BID d'une goutte de tartrate de brimonidine à 0,2 % à un œil et d'excipient à l'autre œil, à double insu. Les résultats de cette étude (moyenne ± 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**

	OEil témoin	OEil traité
--	-------------	-------------

	Au départ	Jour 8	Au départ	Jour 8
PIO	21,3 ± 1,0	20,0 ± 0,6*	20,6 ± 0,8	15,9 ± 0,6**^
F <sub>a</sub>	2,6 ± 0,2	2,3 ± 0,1*	2,5 ± 0,2	2,0 ± 0,1*
Fu <sub>fl</sub>	0,35 ± 0,20	0,50 ± 0,17	0,12 ± 0,28	0,65 ± 0,16*
Fu <sub>ton</sub>	0,28 ± 0,31	0,08 ± 0,35	0,25 ± 0,37	1,02 ± 0,11**^
C <sub>fl</sub>	0,22 ± 0,03	0,16 ± 0,02*	0,22 ± 0,03	0,21 ± 0,03
C <sub>ton</sub>	0,17 ± 0,01	0,19 ± 0,02	0,19 ± 0,03	0,16 ± 0,02
P <sub>ev</sub>	8,9 ± 0,5	8,5 ± 0,4	8,8 ± 0,5	9,2 ± 0,3

\*  $p \leq 0,05$  par rapport au début

^  $p \leq 0,05$  par rapport au groupe témoin

F<sub>a</sub> = circulation aqueuse (mL/min)

C<sub>fl</sub> = capacité de circulation (mL/min/mm Hg)

PIO = pression intra-oculaire (mm Hg)

C<sub>ton</sub> = facilité de circulation tonographique (mL/min/mm Hg)

P<sub>ev</sub> = pression veineuse épisclérale (mm Hg)

Fu<sub>fl</sub> = circulation uvéosclérale par fluorophotométrie (mL/min)

Fu<sub>ton</sub> = circulation uvéosclérale par tonographie (mL/min)

## 10.2 Pharmacodynamie

Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % n'a aucun effet sur la fonction pulmonaire ou la tachycardie d'effort. Les effets cardio-vasculaires de solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % chez les participants normaux, à la suite d'un effort physique, étaient une légère suppression de la pression artérielle systolique, cliniquement non significative, au cours de la période de récupération, à la suite d'une épreuve d'effort sur tapis roulant.

Dans des études à court terme (maximum de quatre jours) menées sur des volontaires normaux en santé, 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 la brimonidine à 0,2 % et 0,5 % qu'avec l'excipient. Toutefois, le changement dans la tension artérielle systolique n'était pas significatif du point de vue clinique. Le traitement à la brimonidine n'a pas semblé avoir d'effet significatif sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle diastolique, l'acuité visuelle et le rapport cup/disc (par rapport à l'excipient). De plus, aux concentrations testées dans ces études menées sur des volontaires en santé, aucun effet controlatéral de la brimonidine n'a été constaté.

Chez des personnes atteintes de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, les concentrations de 0,08 %, 0,2 % et 0,5 % de tartrate de brimonidine pendant un mois (BID) ont été jugées à la fois efficaces et sécuritaires. Toutes les concentrations testées étaient significativement plus efficaces que l'excipient pour la réduction d'une PIO élevée. Les deux concentrations les plus fortes de tartrate de brimonidine étaient également plus efficaces que celle de 0,08 %. Par contre, le tartrate de brimonidine à 0,5 % n'était pas plus efficace que la solution à 0,2 % pour le traitement à long terme. L'effet maximal sur la PIO est survenu après deux heures pour le tartrate de brimonidine à 0,08 %, 0,2 % et 0,5 %. La baisse la plus importante de PIO était liée à la dose : il y a eu réduction maximale de 27 % par rapport au niveau de référence avec le tartrate de brimonidine à 0,2 % et de 31 % avec la solution à 0,5 %. Le tartrate de brimonidine à 0,5 % était toutefois associé à une incidence d'effets indésirables supérieure à celle des solutions à 0,2 % et 0,08 %, y compris la vision trouble, la sensation de corps étranger dans l'œil, la fatigue et la somnolence. La sécheresse de la bouche a été constatée plus souvent dans tous les groupes de traitement actif que dans le groupe recevant l'excipient. Son incidence était également supérieure pour la solution de tartrate de brimonidine à 0,5 % que pour celle à 0,08 %. Bien que le traitement à la brimonidine n'ait pas semblé avoir eu d'effet significatif sur la fréquence cardiaque, des mesures de la pression artérielle prises le jour indiquaient que le tartrate de brimonidine à 0,5 % entraînait une baisse supérieure à celle causée par l'excipient ou par les concentrations plus faibles. Les baisses moyennes de pression artérielle observées n'ont pas été jugées cliniquement significatives.

### 10.3 Pharmacocinétique

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

	<b>C<sub>max</sub></b> <b>(ng/mL)</b>	<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	<b>t<sub>½</sub> (h)</b>	<b>SSC<sub>0-12 h</sub></b>
<b>BID pendant 10 jours moyenne</b>	0,0585	1-4	3	0,309

#### Absorption

À la suite de l'instillation oculaire de solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 %

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 de Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % 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  $SSC_{0-4}$  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**

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

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

## **12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

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

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

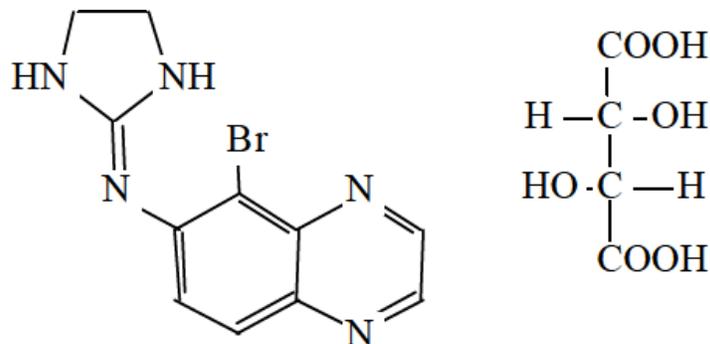
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Tartrate de brimonidine

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

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

Formule de structure :



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

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Études cliniques par indication

## Maitrise de la pression intra-oculaire

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

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets			Âge moyen (plage)	Sexe (H/F)
			Nombre ayant commencé l'étude	Nombre ayant terminé l'étude	Nombre dans l'analyse privilégiée		
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 œil deux fois par jour B - Brimonidine à 0,2 % T - Timolol à 0,5 % 1 an	443	286	394	62,5 (28-84)	107/125
			B – 221 T – 222	B – 119 T – 167	B – 186 T – 188	B – 62,7 (28- 84)	B – 84/102 T –
						B – 62,2 (34-83)	103/85
104-7831	Étude multicentrique à double insu, à Répartition aléatoire, à contrôle par un agent actif et menée en groupes parallèles	Une goutte dans chaque œil deux fois par jour B - Brimonidine à 0,2 % T - Timolol à 0,5 % 1 an	483	305	463	62,3 (28-86)	234/229
			B – 292 T – 191	B – 156 T – 149	B – 280 T – 183	B – 63,0 (28- 86)	B – 138/142 T – 96/87
						B – 61,4 (33- 83)	

\* 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	
		Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à (0,2 %) n = 186	TIMOLOL (0,5 %) n = 188	Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à (0,2 %) n = 274	TIMOLOL (0,5 %) n = 180
<b>Au départ</b>	<b>Heure-0</b>				
	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
	<b>Heure-2</b>				
	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
<b>12<sup>e</sup> mois</b>	<b>Heure-0</b>				
	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
	<b>Heure-2</b>				
	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
<b>Globalement<sup>b</sup></b>		-4,32	-6,33	-6,81	-5,91
<p>n = nombre de patients au départ; É.-T. = écart-type  a = analyse intra-groupe des variations par rapport aux valeurs de départ réalisée au moyen d'un test t apparié  b = Moyenne des moindres carrés pour les variations de la PIO sur la période de 12 mois de l'étude</p>					

Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % réduit la PIO avec un minimum d'effet sur les paramètres cardio-vasculaires (fréquence cardiaque, pression artérielle systolique et diastolique) et n'a aucun effet évident sur les paramètres pulmonaires (spirométrie, fréquence respiratoire).

L'efficacité à long terme de Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % BID a été démontrée à la suite de deux études multicentriques d'un an avec des patients atteints d'un glaucome à angle ouvert ou souffrant d'hypertension oculaire. Lors des études impliquant solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 %, il a été démontré que la diminution minimale moyenne était de 4,3 mm Hg et que la diminution maximale moyenne était de 6,7 mm Hg; les diminutions ont été maintenues tout au long des études dans la majorité des patients; aucun cas de tachyphylaxie à signaler. Neuf pour cent des patients ont dû abandonner les études car leur PIO ne pouvait pas être stabilisée.

Le profil de temps-concentration plasmatique était semblable chez les volontaires en santé jeunes et âgés après l'instillation oculaire d'une dose de tartrate de brimonidine à 0,2 %. Toutefois, les personnes âgées étaient enclines à avoir une exposition systémique à la brimonidine légèrement supérieure. La concentration d'équilibre a pu être atteinte en 7 jours 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.

## 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 ( $DL_{50}$ ) et la dose létale minimale (DLM) de la brimonidine ont été évaluées chez les souris, les rats, les lapins et les chiens par voie orale et intraveineuse. Les valeurs  $DL_{50}$  et DLM de chaque étude sont indiquées ci-dessous :

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

\* Les doses sont exprimées sous la forme de base, sauf pour les données de DLM de la souris et du rat, où elles sont exprimées sous la forme de tartrate de brimonidine.  
\*\* Les données tirées d'autres études sur l'administration par voie orale d'une dose unique de solutions de tartrate de brimonidine à 0,2 % ou 0,5 % chez des souris et des rats ont démontré que la DLM par voie orale est supérieure à 10 mg/kg.

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

### Toxicité chronique

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

Des doses de brimonidine ont été administrées par voie orale de façon répétée à des souris (3 études, de 12 à 13 semaines), des rats (6 études, de 6 jours à 1 an), des chiens (2 études, de 4 à 14 semaines) et des singes (2 études, 1 an chacune). Des doses ont également été administrées par voie oculaire à des lapins (2 études, 1 et 6 mois), des chiens (1 étude, 4 semaines) et des singes (1 étude, 1 an). Aucun effet indésirable observable n'a été remarqué chez des souris auxquelles on administrait par voie orale des doses d'environ 165 fois la dose oculaire humaine recommandée, chez des rats qui prenaient environ 80 fois la dose oculaire humaine recommandée, des lapins à environ 25 fois la dose oculaire humaine recommandée, des chiens à environ 55 fois la dose oculaire humaine recommandée et des singes à 33 fois la dose oculaire

humaine recommandée. Des doses égales à environ 330 fois la dose oculaire humaine recommandée ont donné lieu à des effets toxiques correspondant à la classe pharmacologique du composé.

Des études de posologie orale chronique à des niveaux extrêmes ont été menées, atteignant environ 3000 fois la dose oculaire humaine recommandée. À ces doses extrêmes, les souris ont manifesté une hyperplasie et une déplétion des cellules caliciformes dans le rectum et le côlon, une hypertrophie de la tunique musculaire de l'intestin grêle et du gros intestin, ainsi qu'une hyperplasie de l'épithélium non glandulaire de l'estomac. Les rats auxquels on administrait par voie orale environ 1500 fois la dose oculaire humaine ont manifesté un épaississement de la musculature-muqueuse de l'intestin grêle. De plus, une incidence liée à la dose d'invagination de l'iléon a été observée chez tous les rats, mais aucune lésion ni changement morphologique connexe n'a été observé. D'autres signes de toxicité, la baisse de la prise de poids ainsi que la réduction de la consommation de nourriture, ont souvent été perçus chez les souris, les rats et les singes qui prenaient de grandes doses par voie orale. Les effets les plus remarquables notés au cours des épreuves de toxicité à court terme étaient un effet pharmacologique exagéré caractérisé par la sédation, l'ataxie, l'hypoactivité, la ptose, la réduction du tonus musculaire, l'hypotension et la bradycardie.

Aucun effet indésirable n'a pu être observé chez les lapins auxquels on administrait par voie oculaire environ 120 fois la dose oculaire humaine recommandée, les chiens qui prenaient environ 20 fois la dose oculaire humaine recommandée et les singes à environ 40 fois la dose oculaire humaine recommandée.

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

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

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

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

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

La concentration plasmatique maximale moyenne de brimonidine mesurée pendant l'étude de tératogénicité chez les rats (1,65 mg base/kg/jour, voie orale) était équivalente à environ 333 fois l'exposition systémique humaine à solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % quand le produit est administré au rythme d'une goutte dans chaque œil BID pendant 10 jours, et à environ 189 fois l'exposition systémique humaine à solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,5 % administré en dose unique (une goutte dans chaque œil). La concentration plasmatique maximale moyenne de brimonidine mesurée pendant l'étude de tératogénicité chez les lapins (3,33 mg base/kg/jour, voie orale) était équivalente à environ 24 fois la concentration plasmatique notée chez des humains prenant solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % dans chaque œil BID pendant 10 jours et à environ 14 fois le niveau plasmatique noté chez des humains recevant une dose unique de solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,5 % (une goutte dans chaque œil).

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

Dans le cadre d'une étude menée chez des lapins, la prise de poids et la consommation de nourriture dans les groupes de dose faible et de dose intermédiaire étaient comparables à celles du groupe témoin. Deux des huit lapins à 3,3 mg base/kg/jour ont eu un avortement spontané (jour de gestation 21 ou 23) qui pourrait être lié à l'effet pharmacologique exagéré observé à ce niveau. Aucun avortement n'a eu lieu avec une posologie de 0,165 et de 0,66 mg base/kg/jour. L'autopsie de la mère n'avait généralement pas de résultats remarquables. Aucune preuve d'embryotoxicité, de toxicité du fœtus et de tératogénicité n'a été remarquée à une dose allant jusqu'à 3,3 mg base/kg/jour (environ 1100 fois la dose oculaire humaine recommandée). Dans une autre étude sur 20 lapines mères auxquelles on administrait des doses allant jusqu'à 2,64 mg base/kg/jour par voie orale, le seul effet indésirable observé était une perte de poids pendant la période de dosage. Aucun effet embryolétal ni tératogène n'a été observé.

## 17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ALPHAGAN (Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % p/v), numéro de

contrôle de 267088, Monographie de produit, Corporation AbbVie. (29 septembre 2022).

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

#### Pr APO-BRIMONIDINE

#### Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **APO-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 **APO-BRIMONIDINE** sont disponibles.

#### Pourquoi utilise-t-on APO-BRIMONIDINE ?

- Les gouttes pour les yeux APO-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'œil);
  - d'hypertension oculaire (pression élevée dans l'œil).

#### Comment APO-BRIMONIDINE agit-il?

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

#### Quels sont les ingrédients d'APO-BRIMONIDINE ?

Ingrédient médicinaux : Tartrate de brimonidine

Ingrédients non médicinaux : Acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, acide citrique, alcool polyvinylique, chlorure de benzalkonium à 0,0050% (comme agent de conservation), chlorure de sodium, citrate de sodium, et de l'eau pour injection.

#### APO-BRIMONIDINE se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution ophtalmique à 0,2 % p/v

#### N'utilisez pas APO-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 d'APO-BRIMONIDINE (voir la section [Quels sont les ingrédients d'APO-BRIMONIDINE ?](#))

- vous suivez un traitement à l'inhibiteur de la monoamine-oxydase (MAO).
- APO-BRIMONIDINE ne doit pas être administré aux enfants âgés de moins de 2 ans.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-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 cœur ou de vaisseaux sanguins;
- si vous avez actuellement ou avez déjà eu des problèmes de circulation qui entraînent l'engourdissement et le blanchiment des orteils et des doigts. C'est ce qu'on appelle le phénomène de Raynaud;
- si vous souffrez ou avez déjà souffert d'hypotension (pression artérielle basse);
- si vous prenez ou avez l'intention de prendre d'autres médicaments - particulièrement important si vous prenez des médicaments pour faire baisser votre pression artérielle ou pour traiter des maladies du cœur;
- si vous avez actuellement ou avez déjà eu des problèmes de foie;
- si vous avez actuellement ou avez déjà eu des problèmes de rein;
- si vous souffrez ou avez déjà souffert de dépression;
- si vous devez subir ou avez subi une chirurgie de l'œil;
- si vous présentez un trouble de l'œil en raison d'une infection ou d'une blessure;
- si vous portez des verres de contact. L'agent de conservation contenu dans APO-BRIMONIDINE peut être absorbé par les verres de contact souples (hydrophiles). Il faut retirer les verres de contact avant l'application d'APO-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'œil;
- si vous présentez un trouble de l'œil en raison d'une infection ou d'une blessure.

Demandez à votre professionnel de la santé si vous devez continuer à utiliser APO-BRIMONIDINE.

**Conduite de véhicules ou utilisation de machines :**

APO-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 d'APO-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 APO-BRIMONIDINE :**

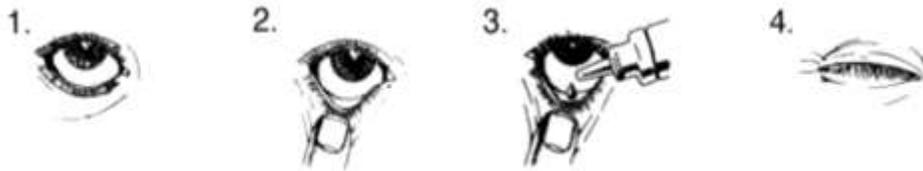
- antihypertenseurs (médicaments utilisés pour traiter l'hypertension (pression artérielle élevée));
- glucosides cardiotoniques (médicaments utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque et les battements de cœur irréguliers);
- dépresseurs du système nerveux central (alcool, barbituriques, opiacés,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

**Comment APO-BRIMONIDINE s'administre-t-il?**

- APO-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 APO-BRIMONIDINE. Attendez au moins 15 minutes après avoir mis les gouttes avant de les remettre.
- Utilisez toujours APO-BRIMONIDINE en suivant à la lettre les directives de votre professionnel de la santé.
- Si vous utilisez APO-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 d'APO-BRIMONIDINE.
- Pour prévenir les infections, évitez tout contact entre l'embout du flacon et l'œil ou quoi que ce soit d'autre. Remettez le capuchon sur le flacon et fermez-le dès que vous avez fini de l'utiliser.

Suivez les étapes ci-dessous pour une utilisation adéquate d'APO-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 œil, recommencez. (Voir l'image 3)
4. Relâchez votre paupière inférieure et fermez votre œil pendant 30 secondes. (Voir l'image 4)



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

#### **Dose habituelle :**

En suivant les instructions ci-dessus, mettez une goutte d'APO-BRIMONIDINE dans l'œil 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 que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-BRIMONIDINE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, 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 APO-BRIMONIDINE ?**

Lorsque vous prenez APO-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'œil
- dépression
- étourdissements
- somnolence
- sécheresse de la bouche
- sécheresse du nez
- érosion à la surface de l'œil et coloration
- écoulement oculaire
- irritation de l'œil
- 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'œil)
- 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'œil
- fatigue ou somnolence

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Bradycardie</b> (battements de cœur anormalement lents)		✓	
<b>Hypotension</b> (pression artérielle basse) : étourdissement, évanouissement, sensation de vertige, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (peut survenir lorsque vous passez de		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
la position couchée ou assise à la position debout)			
<b>Tachycardie</b> (battements de cœur anormalement rapides) : étourdissement, sensation de vertige, essoufflement, cœur qui débat		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- 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 courriel, 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.*

#### Conservation :

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

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

#### Pour en savoir davantage au sujet d'APO-BRIMONIDINE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/products/ca/fr>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision 2 janvier 2024