

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Alphagan 0,2 % m/v (2 mg/ml), collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de solution contient 2,0 mg de tartrate de brimonidine, correspondant à 1,3 mg de brimonidine.

Excipient à effet notoire

Contient du chlorure de benzalkonium 0,05 mg/ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

Solution claire, vert-jaune à légèrement vert-jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Réduction de la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire.

- En monothérapie chez les patients présentant une contre-indication aux bêtabloquants à usage local.
- En association à d'autres médicaments diminuant la pression intraoculaire dans le cas où une monothérapie ne permet pas d'atteindre la PIO cible (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Dosage recommandé chez l'adulte (y compris le patient âgé)

La posologie recommandée est d'une goutte d'Alphagan deux fois par jour dans l'œil ou les yeux atteint(s), les deux instillations devant être espacées d'environ 12 heures. L'utilisation du collyre chez les patients âgés ne requiert aucune adaptation posologique.

Utilisation en cas d'insuffisance rénale et hépatique

Alphagan n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Aucune étude clinique n'a été conduite chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans).

Alphagan n'est pas recommandé chez les enfants en dessous de 12 ans et est contre-indiqué chez les nouveau-nés et les jeunes enfants (de moins de 2 ans) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.9). Des effets indésirables sévères peuvent se produire chez les nouveau-nés. Chez les enfants de 2 à 12 ans, l'innocuité et l'efficacité d'Alphagan n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Comme c'est le cas avec tous les collyres, afin de réduire une absorption systémique possible, il est recommandé de comprimer le sac lacrymal au niveau du canthus interne (point d'occlusion) pendant une minute. Ceci doit être fait immédiatement après l'instillation de chaque goutte. Cela peut entraîner une diminution des effets secondaires systémiques et une augmentation de l'activité locale. Pour éviter une contamination de l'œil ou du collyre, ne laissez pas l'embout du compte-gouttes entrer en contact avec n'importe quelle surface.

En cas d'utilisation de plusieurs produits ophtalmiques à usage local, les instillations des différents produits doivent être espacées de 5 à 15 minutes.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.
- Nouveau-nés et jeunes enfants (moins de 2 ans) (voir rubrique 4.8).
- Patients recevant un traitement inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) et patients sous antidépresseurs affectant la transmission noradrénergique (par exemple, antidépresseurs tricycliques et miansérine).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Population pédiatrique

Les enfants de 2 ans et plus, en particulier ceux âgés de 2 à 7 ans et/ou pesant ≤ 20 kg, doivent être traités avec prudence et sous étroite surveillance étant donné l'incidence élevée et la sévérité de somnolence (voir rubrique 4.8).

Affections cardiaques

Une attention particulière est nécessaire chez les patients atteints d'une maladie cardio-vasculaire sévère ou instable et incontrôlée.

Affections oculaires

Lors des essais cliniques, quelques patients (12,7 %) ont présenté une réaction de type allergique oculaire avec Alphagan (voir rubrique 4.8 pour plus de détails). En cas de réaction allergique, le traitement par Alphagan doit être arrêté.

Des réactions d'hypersensibilité oculaire à retardement ont été signalées avec Alphagan 0,2%, certaines ayant été associées à une élévation de la PIO.

Affections vasculaires

Alphagan doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant de dépression, d'insuffisance cérébrale ou coronarienne, de phénomène de Raynaud, d'hypotension orthostatique ou de thromboangéite oblitérante.

Insuffisance hépatique et rénale

Alphagan n'a pas été étudié chez les patients présentant des troubles hépatiques ou rénaux ; une attention particulière est nécessaire en cas de traitement de ces patients.

Chlorure de benzalkonium

Le chlorure de benzalkonium, agent conservateur présent dans Alphagan, est susceptible d'entraîner

une irritation oculaire, des symptômes du syndrome de l'œil sec et peut affecter le film lacrymal et la surface de la cornée en cas d'utilisation prolongée. Les patients doivent retirer les lentilles de contact avant l'utilisation du collyre et attendre au moins 15 minutes avant de les replacer. Le chlorure de benzalkonium a un effet décolorant connu sur les lentilles souples. Les patients doivent éviter la mise en contact avec les lentilles de contact souples.

Alphagan doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'œil sec et ceux présentant un risque d'endommagement de la cornée. Les patients doivent être surveillés en cas d'utilisation prolongée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Alphagan est contre-indiqué chez les patients recevant un traitement inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) et chez les patients sous antidépresseurs affectant la transmission noradrénergique (par exemple, antidépresseurs tricycliques et miansérine) (voir rubrique 4.3).

Bien qu'il n'y ait pas d'étude spécifique des interactions médicamenteuses avec Alphagan, la possibilité d'un effet additif ou potentialisateur en cas de prise de dépresseurs du système nerveux central (alcool, barbituriques, opiacés, sédatifs ou anesthésiques) doit être prise en compte.

On ne dispose d'aucune information concernant le niveau des catécholamines circulantes après l'administration d'Alphagan. Néanmoins, il convient de faire preuve de vigilance avec les patients prenant des spécialités risquant d'affecter le métabolisme et la fixation des amines circulantes (ex. : chlorpromazine, méthylphénidate, réserpine).

Après l'instillation d'Alphagan, on a observé chez quelques patients des diminutions de la tension artérielle non significatives du point de vue clinique. Il convient d'être vigilant en cas de prise concomitante d'Alphagan et d'antihypertenseurs et/ou de glucosides cardiotoniques.

Une attention particulière est recommandée lors de l'instauration (ou de la modification de la posologie) d'un traitement systémique concomitant (quelle que soit la forme pharmaceutique) susceptible d'interagir avec des agonistes α -adrénergiques ou d'interférer avec leur activité, tels que les agonistes ou antagonistes des récepteurs adrénergiques (ex. : isoprénaline, prazosine).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité d'utilisation chez la femme durant la grossesse n'a pas été établie. Lors des études chez l'animal, le tartrate de brimonidine n'a pas provoqué d'effet tératogène. Chez le lapin, le tartrate de brimonidine, à des concentrations plasmatiques supérieures à celles obtenues lors du traitement chez l'homme, a provoqué des pertes plus importantes lors de la période de préimplantation et une réduction de la croissance postnatale. Pendant la grossesse, Alphagan ne doit être utilisé que lorsque les bénéfices potentiels pour la mère dépassent les risques potentiels encourus par le fœtus. Pour réduire l'absorption systémique, voir la rubrique 4.2.

Allaitement

Il n'a pas été établi si la brimonidine est excrétée dans le lait maternel. Le produit est excrété dans le lait des rates allaitantes. Alphagan ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Alphagan est susceptible de causer une certaine fatigue et/ou somnolence pouvant altérer la capacité à conduire ou à utiliser des machines. Alphagan est susceptible d'entraîner une vision trouble et/ou anormale pouvant altérer la capacité à conduire ou à utiliser des machines, en particulier la nuit ou en cas de réduction de la luminosité. Le patient doit attendre la disparition de ces symptômes avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Les évènements indésirables les plus communément rapportés sont sécheresse buccale, hyperhémie oculaire et sensations de brûlure/picotement, survenant chez 22 à 25 % des patients. Ils sont généralement transitoires et rarement assez sévères pour nécessiter l'arrêt du traitement.

Dans les études cliniques, des symptômes de réactions allergiques oculaires sont apparus chez 12,7 % des patients (entraînant l'arrêt du traitement chez 11,5 % des patients) et sont survenus dans les 3 à 9 mois de traitement chez la majorité des patients.

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. La terminologie suivante est utilisée pour qualifier la fréquence des effets indésirables : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; Rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; Très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : réactions allergiques systémiques

Affections psychiatriques

Peu fréquent : dépression

Très rare : insomnie

Affections du système nerveux

Très fréquent : maux de tête, somnolence

Fréquent : vertiges, altération du goût

Très rare : syncope

Affections oculaires

Très fréquent :

- irritation oculaire (hyperhémie, brûlures et picotements, prurit, sensation de corps étranger, follicules conjonctivaux)
- vision trouble
- blépharite allergique, blépharoconjonctivite allergique, conjonctivite allergique, réaction oculaire allergique et conjonctivite folliculaire

Fréquent :

- irritation locale (hyperhémie et œdème de la paupière, blépharite, œdème et sécrétions conjonctivaux, douleur oculaire et larmolement)
- photophobie
- érosion et coloration cornéennes
- sécheresse oculaire
- blanchiment conjonctival
- vision anormale
- conjonctivite

Très rare :

- iritis
- myosis

Affections cardiaques

Peu fréquent : palpitations/arythmies (y compris bradycardie et tachycardie)

Affections vasculaires

Très rare : hypertension, hypotension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : symptômes respiratoires supérieurs

Peu fréquent : sécheresse nasale

Rare : dyspnée

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : sécheresse buccale

Fréquent : symptômes gastro-intestinaux

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : fatigue

Fréquent : asthénie

Après la mise sur le marché, les effets indésirables suivants ont été identifiés durant l'utilisation d'Alphagan en pratique clinique. Ces effets indésirables ayant été signalés spontanément par une population de taille inconnue, il n'est pas possible d'en estimer la fréquence.

Fréquence indéterminée :

Affections oculaires

- iridocyclite (uvéite antérieure)
- prurit au niveau des paupières

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- réaction cutanée incluant érythème, œdème du visage, prurit, rash et vasodilatation

Des symptômes de surdosage à la brimonidine tels que perte de conscience, léthargie, somnolence, hypotension, hypotonie, bradycardie, hypothermie, cyanose, pâleur, dépression respiratoire et apnée ont été rapportés chez des nouveau-nés et jeunes enfants qui avaient reçu de la brimonidine dans le cadre du traitement médical d'un glaucome congénital(voir rubrique 4.3).

Une étude de phase 3, s'étant intéressée pendant 3 mois à des enfants de 2 à 7 ans souffrant d'un glaucome mal contrôlé par des bêtabloquants, a rapporté une prévalence élevée de somnolence (55%) avec Alphagan utilisé en tant que traitement adjuvant. Cette somnolence était sévère chez 8% des enfants et a entraîné l'arrêt du traitement chez 13% des patients. L'incidence de la somnolence baissait avec l'âge, atteignant son niveau minimum dans le groupe des enfants de 7 ans (25%), mais elle était davantage influencée par le poids et se produisait plus souvent chez les enfants pesant ≤ 20 kg (63%) que chez ceux pesant > 20 kg (25%) (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou; Site internet:

www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be

Pour le Grand-duché de Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél.: (+352) 2478 5592, e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu.

Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

Surdosage ophtalmique (Adultes) :

Dans les cas rapportés, les effets signalés étaient généralement ceux déjà cités dans la liste des effets indésirables.

Surdosage systémique résultant d'une ingestion accidentelle (Adultes) :

Les informations disponibles concernant l'ingestion accidentelle de brimonidine chez l'adulte sont très limitées. Le seul effet indésirable signalé à ce jour est de l'hypotension. Il a été rapporté que l'épisode hypotensif avait été suivi d'une hypertension de rebond.

Le traitement d'un surdosage par voie orale comprend des mesures de soutien et un traitement symptomatique ; les voies respiratoires du patient doivent être maintenues dégagées.

Les cas rapportés de surdosage oral avec d'autres alpha-2-stimulants ont mentionné des symptômes tels que : hypotension, asthénie, vomissements, léthargie, sédation, bradycardie, arythmies, myosis, apnée, hypotonie, hypothermie, dépression respiratoire et convulsion.

Population pédiatrique

Des rapports mentionnant des effets indésirables graves consécutifs à l'ingestion accidentelle d'Alphagan par des sujets pédiatriques ont été publiés ou communiqués à Allergan. Les sujets ont présenté des symptômes de dépression du SNC, un coma temporaire spécifique ou un faible niveau de conscience, une léthargie, une somnolence, une hypotonie, une bradycardie, une hypothermie, une pâleur, une dépression respiratoire et une apnée. Ils ont dû être admis aux soins intensifs et éventuellement intubés. Selon les rapports, tous les sujets ont pleinement récupéré, généralement dans les 6 à 24 heures.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Sympathomimétiques antiglaucomateux.

Code ATC : S01EA 05.

La brimonidine est un agoniste des récepteurs alpha-2 adrénergiques 1000 fois plus sélectif pour les récepteurs alpha-2 adrénergiques que pour les récepteurs alpha-1 adrénergiques.

Du fait de cette sélectivité, on n'observe aucune mydriase ni vasoconstriction des microvaisseaux, associée aux xénogreffes de rétine humaine.

Une administration locale de tartrate de brimonidine diminue la pression intra-oculaire (PIO) chez l'homme et n'affecte que de façon minime les paramètres cardio-vasculaires ou pulmonaires.

Des données restreintes sur des patients atteints d'asthme bronchique n'ont pas mis en évidence d'effet néfaste.

Alphagan a un délai d'action rapide, l'effet hypotenseur oculaire maximum étant observé deux heures après l'administration. Dans 2 études cliniques d'un an, les diminutions moyennes de PIO obtenues avec Alphagan étaient approximativement comprises entre 4 et 6 mmHg.

Des études fluorophotométriques menées chez l'animal et chez l'homme suggèrent que le tartrate de brimonidine possède un double mécanisme d'action. On pense qu'Alphagan diminue la PIO en réduisant la formation d'humeur aqueuse et en augmentant l'écoulement par la voie uvéosclérale.

Des études cliniques montrent qu'Alphagan est efficace en association aux bêtabloquants à usage local. Des études plus courtes suggèrent également qu'Alphagan a un effet additionnel cliniquement significatif en association avec le travoprost (6 semaines) et avec le latanoprost (3 mois).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

a) Caractéristiques générales

Après une administration oculaire d'une solution à 0,2 % deux fois par jour pendant 10 jours, les concentrations plasmatiques étaient faibles (C_{max} moyenne égale à 0,06 ng/ml). On a observé une légère accumulation dans le sang après de multiples instillations (2 fois par jour pendant 10 jours). L'aire sous la courbe « concentration plasmatique/temps » sur 12 heures à l'état d'équilibre (AUC_{0-12h}) était égale à 0,31 ng·h/ml, par rapport à 0,23 ng·h/ml après la première dose. La demi-vie apparente moyenne dans la circulation systémique était d'environ 3 heures chez l'homme après administration locale.

Chez l'homme, le taux de fixation aux protéines plasmatiques de la brimonidine après une administration locale est d'environ 29%.

La brimonidine est liée de façon réversible à la mélanine dans les tissus oculaires, in vitro et in vivo. Après 2 semaines d'instillations oculaires, les concentrations de brimonidine dans l'iris, le corps ciliaire et la choroïde-rétine étaient 3 à 17 fois supérieures à celles observées après instillation unique. Il n'y a pas d'accumulation en l'absence de mélanine.

L'importance de la liaison avec la mélanine chez l'homme est mal connue. Cependant, aucun effet oculaire néfaste significatif n'a été trouvé lors de l'examen biomicroscopique des yeux de patients traités avec Alphagan pendant des périodes allant jusqu'à un an ; de même, aucune toxicité oculaire significative n'a été trouvée durant une étude d'innocuité oculaire d'un an chez le singe recevant environ quatre fois la dose recommandée de tartrate de brimonidine.

Après administration orale chez l'homme, la brimonidine est bien absorbée et rapidement éliminée. La plus grande partie de la dose (environ 75 % de la dose) a été excrétée dans l'urine sous forme de métabolites en 5 jours ; aucun produit non métabolisé n'a été détecté dans l'urine. Des études in vitro, utilisant du foie animal et humain, montrent que le métabolisme fait largement intervenir l'aldéhyde oxydase et le cytochrome P450. En conséquence, l'élimination systémique semble être due en priorité à un métabolisme hépatique.

Profil cinétique :

Après administration locale d'une dose unique des concentrations 0,08 %, 0,2 % et 0,5 %, aucun écart important de la linéarité de la cinétique d'absorption (mesurée par les C_{max} plasmatiques et les AUC) n'a été observé.

b) Caractéristiques chez les patients

Caractéristiques chez des patients âgés :

Chez les patients âgés (sujets de 65 ans ou plus), la C_{max}, l'aire sous la courbe (AUC) et la demi-vie apparente de la brimonidine sont similaires, après une instillation unique, à celles observées chez les adultes jeunes, ce qui indique que l'âge n'influe pas sur l'absorption et l'élimination systémiques du produit.

D'après les données d'une étude clinique de 3 mois qui incluait des patients âgés, l'exposition systémique à la brimonidine a été très faible.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité en administration répétée, de génotoxicité, de carcinogénicité et de toxicité sur la reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de benzalkonium
Poly(vinyl alcool)
Chlorure de sodium
Citrate de sodium
Acide citrique monohydraté
Eau purifiée
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH) ou
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture : 2 ans pour les flacons de 2,5 ml.
3 ans pour les flacons de 5 ml et 10 ml.
Après ouverture : 28 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon blanc en polyéthylène de basse densité équipé d'un compte-gouttes de 35 µl. Le système de fermeture est soit un bouchon traditionnel en polystyrène soit un bouchon d'observance (C-Cap).

Flacon de 2,5 ml, 5 ml et 10 ml, par boîte de 1, 3 ou 6 unités.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AbbVie S.A.
Avenue Einstein 14
1300 Wavre

Belgique

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Alphagan 0,2% m/v (2 mg/ml) collyre en solution (bouchon d'observance, C-Cap) : BE240055.
Alphagan 0,2% m/v (2 mg/ml) collyre en solution (bouchon traditionnel) : BE191152.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

- A. Date de première autorisation : 09.03.1998
- B. Date de renouvellement de l'autorisation :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 04/2022