ANSM - Mis à jour le : 19/03/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ALPHAGAN 0,2 % (2 mg/ml), collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de solution contient 2,0 mg de tartrate de brimonidine, équivalent à 1,3 mg de brimonidine.
Excipient(s) à effet notoire : chlorure de benzalkonium 0,05 mg/ml.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution (collyre).
Solution limpide, jaune-vert à jaune-vert pâle.

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 traitements 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

Posologie

Dose recommandée 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 ou hépatique

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

Population pédiatrique

Il n'a pas été conduit d'études cliniques chez les adolescents (12 à 17 ans).

ALPHAGAN n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans et est contre indiqué chez les nouveau-nés et les nourrissons (moins de 2 ans) (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.9). Il est connu que des réactions indésirables graves peuvent se produire chez les nouveau-nés. La sécurité et l'efficacité d'ALPHAGAN chez les enfants âgés de 2 à 12 ans n'ont pas été établies..

Mode d'administration

Comme c'est le cas avec tous les collyres, afin de réduire une possible absorption systémique, il est recommandé de comprimer le sac lacrymal au niveau du canthus interne (occlusion ponctuelle) pendant une minute. Ceci doit être fait immédiatement après l'instillation de chaque goutte. Cela pourrait entrainer une diminution des effets indésirables systémiques et une augmentation de l'activité locale. Pour éviter la contamination de l'œil ou du collyre, ne laissez pas l'embout du flacon entrer en contact avec une quelconque 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 à la rubrique 6.1.
- Nouveau-nés et nourrissons (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 deux ans ou plus, en particulier ceux âgés de 2 à 7 ans et/ou de poids inférieur ou égal à 20 kg, doivent être traités avec précaution et étroitement surveillés en raison de l'incidence élevée et de la sévérité de la somnolence (voir rubrique 4.8).

Troubles cardiaques

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

Troubles oculaires

Lors des essais cliniques, certains patients (12,7 %) ont présenté une réaction oculaire de type allergique avec ALPHAGAN (voir rubrique 4.8). En cas de réactions allergiques, le traitement avec ALPHAGAN doit être arrêté.

Des réactions d'hypersensibilité oculaires retardées ont été rapportées avec ALPHAGAN 0,2 %, certaines étaient associées à une augmentation de la pression intra-oculaire.

Troubles 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 rénale et hépatique

ALPHAGAN n’a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. 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 endommager le film lacrymal et la surface cornéenne. Les patients doivent retirer les lentilles de contact avant l’utilisation du collyre et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. Le chlorure de benzalkonium est susceptible de modifier la couleur des lentilles de contact souples. Les patients doivent éviter la mise en contact avec les lentilles de contact souples.

ALPHAGAN doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant du syndrome de l’œil sec et chez les patients dont l’état de la cornée pourrait être endommagé. Les patients doivent faire l’objet d’un suivi en cas d’utilisation prolongée.

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

ALPHAGAN est contre-indiqué chez les patients traités par inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et chez les patients traités par antidépresseurs affectant la transmission noradrénergique (ex : antidépresseurs tricycliques et miasérine) (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 donnée concernant le taux de catécholamines circulantes après l’instillation d'ALPHAGAN. En conséquence, il convient de faire preuve de vigilance avec les patients prenant des médicaments risquant d'affecter le métabolisme et la fixation des amines circulantes (ex : chlorpromazine, méthylphénidate, réserpine).

Après l’instillation d'ALPHAGAN, on a observé chez certains 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 ?-adrénergiques ou d’interférer avec leur activité, tels que les agonistes ou antagonistes des récepteurs adrénergiques (ex : isoprénaline, prazosine).

4.6. Fertilité, 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. ALPHAGAN ne doit être utilisé pendant la grossesse que lorsque les bénéfices potentiels pour la mère dépassent les risques potentiels encourus par le fœtus. Pour réduire l’absorption systémique, voir 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 fatigue et/ou somnolence pouvant altérer la capacité à conduire ou à utiliser des machines. ALPHAGAN est susceptible d’entraîner une vision trouble ou anormale pouvant altérer la capacité à conduire ou à utiliser des machines en particulier la nuit ou en cas de luminosité réduite. Le patient doit attendre la disparition de ces symptômes avant de conduire ou d’utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus communément rapportés sont sécheresse buccale, hyperhémie oculaire, sensations de brûlure ou sensations de picotement, survenant chez 25,9 à 31,2 % 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), leur apparition survenant entre 3 et 9 mois chez la majorité des patients.

Dans chaque catégorie, les effets indésirables sont présentés dans l’ordre décroissant de gravité. Pour classer la fréquence des effets indésirables les terminologies suivantes ont été utilisées :

Très fréquents (≥1/10) ;

Fréquents (≥1/100, 1/10) ;

Peu fréquents (≥1/1 000, 1/100) ;

Rares (≥1/10 000, 1/1 000) ;
Très rares (1/10 000) ;
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Tabulation de la liste des effets indésirables

Classe de système d’organe	**Fréquence**	**Effets indésirables**
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Réactions allergiques systémiques
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Dépression
	Très rare	Insomnie
Affections du système nerveux	Très fréquents	Maux de tête
	Fréquents	Vertiges
		Goût anormal

Affections oculaires	Très fréquents	Hyperhémie oculaire
		Brûlures et picotements des yeux
		Vision floue
		Sensation de corps étrangers
		Follicules conjonctivaux
		Prurit
		Réactions oculaires allergiques (incluant blépharite allergique, blépharoconjonctivite allergique, conjonctivite allergique, réaction allergique et conjonctivite folliculaire).
	Fréquents	Hyperhémie de la paupière
		Œdème de la paupière
		Blépharite
		Œdème conjonctival
		Sécrétions conjonctivales
		Douleur oculaire
		Larmoiement
		Photophobie
		Erythème de la paupière
		Erosion et coloration cornéenne
		Sécheresse oculaire
		Blanchiment conjonctival
		Vision anormale
		Conjonctivite
		Irritation oculaire
		Papilles conjonctivales
	Très rares	Iritis
		Myosis

Affections cardiaques	Peu fréquents	Palpitations/arythmies (incluant bradycardie et tachycardie)
Affections vasculaires	Très rares	Hypertension
		Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquents	Symptômes des voies respiratoires supérieures
	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/somnolence
	Fréquent	Asthénie

.

Les effets indésirables suivants ont été identifiés après la commercialisation d'ALPHAGAN. Sachant qu'ils ont été rapportés sur la base des notifications spontanées dans une population de taille inconnue, une estimation de leur fréquence n'a pu être effectuée.

Tableau 2 : Effets indésirables identifiés lors de la surveillance post-commercialisation

Classe de système d'organe	**Effets indésirables**
Affections oculaires	Iritis
	Iridocyclite (uvéite antérieure)
	Myosis
	Conjonctivite
	Prurit de la paupière
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	Hypersensibilité
	Réaction cutanée incluant érythème, œdème facial, prurit, rash et vasodilatation
Affections cardiaque	Palpitations/arythmies (incluant bradycardie ou tachycardie)
Affections psychiatrique	Dépression

Affections vasculaire	Hypotension Syncope

.

Population pédiatrique

Dans des cas où la brimonidine a été utilisée dans le cadre du traitement médical d'un glaucome congénital, 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 nourrissons qui avaient reçu de la brimonidine (voir rubrique 4.3).

Dans une étude de phase III d'une durée de 3 mois, chez des enfants âgés de 2 à 7 ans, présentant un glaucome insuffisamment contrôlé sous bêta-bloquants, une prévalence importante (55%) de somnolence a été rapportée avec ALPHAGAN utilisé en association. Chez 8% des enfants, celle-ci était sévère et a conduit à un arrêt du traitement dans 13% des cas. L'incidence de la somnolence a diminué avec l'augmentation de l'âge, en étant la plus faible dans le groupe de sujets âgés de 7 ans (25%) mais elle était davantage influencée par le poids, apparaissant plus fréquemment chez les enfants d'un poids inférieur ou égal à 20 kg (63%) que chez ceux d'un poids supérieur à 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Surdosage ophtalmique (adultes)

Dans les cas reçus, les événements rapportés ont été généralement listés parmi les effets indésirables.

Surdosage systémique résultant d'une ingestion accidentelle (adultes)

Il existe très peu d'information concernant l'ingestion accidentelle de brimonidine chez les adultes. Le seul effet indésirable rapporté à ce jour est l'hypotension. Cet épisode hypotensif a été suivi d'une hypertension de rebond.

Le traitement d'un surdosage par voie orale repose sur des mesures symptomatiques et de support. Les voies respiratoires doivent être maintenues dégagées.

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

Population pédiatrique

Des notifications d'effets indésirables graves consécutifs à l'ingestion accidentelle d'ALPHAGAN par des enfants ont été publiées ou rapportées. Les sujets ont présenté des symptômes de dépression du système nerveux central (SNC), typiquement coma temporaire ou faible niveau de conscience, léthargie, somnolence, hypotonie, bradycardie, hypothermie, pâleur, dépression

respiratoire et apnée, ayant nécessité une admission en soins intensifs avec intubation si nécessaire. Un rétablissement complet a été rapporté chez tous les sujets, en général 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 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 d'un an, les diminutions moyennes de la 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 de l'humeur aqueuse 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 au travoprost (6 semaines) et au latanoprost (3 mois).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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 (ASC_{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 générale 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 se lie 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 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 de sécurité 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 %) a été excrétée dans l'urine sous forme de métabolites en 5 jours ; moins de 5 % du médicament non métabolisé a été détecté dans l'urine sur la base d'une analyse semi-quantitative par chromatographie sur couche mince. 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 une administration locale unique à des concentrations 0,08 %, 0,2 % et 0,5 %, aucun écart significatif de la linéarité de la cinétique d'absorption (mesurée par les Cmax plasmatiques et les ASC) n'est observé.

Caractéristiques chez les patients âgés

Chez les patients âgés (sujets de 65 ans ou plus), la C_{max}, l'aire sous la courbe (ASC) 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, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de benzalkonium
Alcool polyvinylique
Chlorure de sodium
Citrate de sodium dihydraté
Acide citrique monohydraté
Eau purifiée
Acide chlorhydrique (pour ajuster le pH) ou
Hydroxyde de sodium (pour ajuster le 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 en polyéthylène de basse densité blanc équipé d'un compte-gouttes de 35µl. 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 et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

ABBVIE
5/13 BOULEVARD DE LA REPUBLIQUE
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 345 472 4 9 : 2,5 ml, en flacon compte-gouttes (PE)
- 34009 345 473 0 0 : 5 ml, en flacon compte-gouttes (PE)
- 34009 345 474 7 8 : 10 ml, en flacon compte-gouttes (PE)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I