

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BRIMODROP T 2 mg/ml + 5 mg/ml collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un millilitre de solution contient 2 mg de tartrate de brimonidine équivalent à 1,3 mg de brimonidine et 6,8 mg de maléate de timolol équivalent à 5 mg de timolol.

Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium (0,050 mg/ml) et phosphates (10,58 mg/ml)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

Solution limpide, de couleur jaune verdâtre, sans particules.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertension oculaire qui ne répondent pas suffisamment aux bêta-bloquants topiques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Posologie recommandée chez l'adulte (y compris les personnes âgées)

La dose recommandée est d'une goutte de BRIMODROP T dans l'œil ou les yeux affectés deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle.

Utilisation en cas d'insuffisance rénale et hépatique

BRIMODROP T n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale. En conséquence, il doit être utilisé avec précaution chez ces patients.

Population pédiatrique

BRIMODROP T est contre-indiquée chez les nouveau-nés et les nourrissons (de moins de 2 ans) (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.8 et 4.9).

La sécurité et l'efficacité de BRIMODROP T chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 17 ans) n'ont pas été établies et par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Mode d'administration

Comme pour tout collyre, afin de réduire une éventuelle absorption systémique, il est recommandé de comprimer le sac lacrymal au niveau du canthus médial (point d'occlusion) ou de fermer les paupières pendant deux minutes. Ceci doit être effectué immédiatement après l'instillation de chaque goutte. Cela vise à minimiser les effets secondaires systémiques et à favoriser l'action locale du collyre.

Afin de prévenir une contamination de l'œil ou de la solution, éviter tout contact de l'embout avec une autre surface.

En cas d'utilisation concomitante de plusieurs médicaments ophtalmiques topiques, chacun doit être administré à un intervalle d'au moins 5 minutes.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hyperactivité des voies respiratoires, y compris asthme bronchique ou antécédents d'asthme bronchique, maladie pulmonaire obstructive chronique sévère.
- Bradycardie sinusale, maladie du sinus, bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré non contrôlé par un stimulateur cardiaque, insuffisance cardiaque manifeste, choc cardiogénique.
- Utilisation chez les nouveau-nés et les nourrissons (moins de 2 ans) (voir rubrique 4.8).
- Patients recevant un traitement par un inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO).
- Patients sous antidépresseurs qui affectent la transmission noradrénergique (par exemple antidépresseurs tricycliques et miansérine).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Troubles oculaires

Certains patients ont présenté des réactions de type allergique oculaire avec l'association brimonidine/timolol (conjonctivite allergique et blépharite allergique) lors d'essais cliniques. Une conjonctivite allergique a été observée chez 5,2 % des patients. Sa survenue se situait généralement entre le 3^{ème} et 9^{ème} mois, entraînant un arrêt du traitement dans 3,1 % des cas. Une blépharite allergique a été peu fréquemment rapportée (<1 %). Si des réactions allergiques sont observées, le traitement par BRIMODROP T doit être interrompu.

Des réactions oculaires d'hypersensibilité retardée ont été signalées avec la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 %, certaines étant associées à une augmentation de la PIO.

L'association Brimonidine / Timolol n'a pas été étudié chez les patients atteints de glaucome à angle fermé.

Effets systémiques

Comme d'autres agents ophtalmiques appliqués localement, BRIMODROP T peut être absorbé par voie systémique. Aucune augmentation de l'absorption systémique des substances actives individuelles n'a été observée. En raison de la présence d'un composant bêta-adrénergique, le timolol, des effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et autres effets indésirables similaires à ceux rapportés avec les bêta-bloquants par voie générale, sont susceptibles de se produire. L'incidence des effets indésirables systémiques après administration par voie ophtalmique topique est plus faible qu'après l'administration systémique. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Troubles cardiaques

Après administration de timolol, des réactions cardiaques ont été rapportées, y compris, rarement, des décès associés à une insuffisance cardiaque. Les patients souffrant de maladies cardiovasculaires (par ex. maladie coronarienne, angor de Prinzmetal ou insuffisance cardiaque) et sous traitement hypotenseur par des bêta-bloquants doivent être évalués de manière approfondie, et un traitement par d'autres substances actives doit être envisagé. Les patients atteints de maladies cardiovasculaires doivent être surveillés afin de dépister tout signe d'altération de leur maladie et d'effets indésirables.

En raison de leur effet négatif sur le temps de conduction, les bêta-bloquants doivent être administrés avec précaution aux patients atteints de bloc cardiaque du premier degré

Comme avec les bêta-bloquants par voie générale, un sevrage progressif s'impose si une interruption du traitement est requise chez des patients atteints d'une coronaropathie pour éviter le développement de troubles du rythme, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

Troubles vasculaires

Les patients présentant des troubles sévères circulatoires périphériques (c'est à dire des formes sévères de la maladie de Raynaud ou du syndrome de Raynaud) doivent être traités avec prudence.

Troubles respiratoires

Des réactions respiratoires, y compris la mort par bronchospasme chez des patients asthmatiques, ont été rapportées suite à l'administration de certains bêta-bloquants ophtalmiques. La BRIMODROP T doit être administré avec prudence chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée et uniquement si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque potentiel.

Hypoglycémie /diabète

Les inhibiteurs bêta-adrénergiques doivent être administrés avec prudence chez les patients ayant une tendance à l'hypoglycémie spontanée et chez les patients atteints de diabète

instable, car les bêta-bloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'hypoglycémie aiguë.

Hyperthyroïdie

Les bêta-bloquants peuvent également masquer les signes d'hyperthyroïdie.

BRIMODROP T doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une acidose métabolique et un phéochromocytome non traité.

Maladies de la cornée

Les bêta-bloquants ophtalmiques peuvent provoquer une sécheresse oculaire. Les patients atteints de maladies de la cornée doivent être traités avec prudence.

Autres agents bêta-bloquants

L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets connus des bêta-bloquant par voie systémique peuvent être potentialisés lorsque le timolol est administré à des patients recevant déjà un bêta-bloquant systémique. La réponse de ces patients doit être étroitement surveillée. L'utilisation de deux agents bêta-bloquants topiques n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Réactions anaphylactiques

Lors de la prise de bêta-bloquants, les patients ayant des antécédents d'atopie ou des antécédents de réactions anaphylactiques graves à divers allergènes peuvent être plus réactifs à des administrations répétées avec de tels allergènes et ne pas répondre à la dose habituelle d'adrénaline utilisée pour traiter les réactions anaphylactiques.

Décollement de la choroïde

Des décollements de la choroïde ont été décrits après administration de traitement supprimeur de la sécrétion de l'humeur aqueuse (par exemple : timolol, acétazolamide) suite à une intervention chirurgicale de filtration.

Anesthésie chirurgicale

Les préparations ophtalmologiques de bêta-bloquantes peuvent bloquer les effets bêta-agonistes systémiques, par exemple de l'adrénaline. L'anesthésiste doit être informé si le patient reçoit du timolol.

Chlorure de benzalkonium

BRIMODROP T contient un agent conservateur, le chlorure de benzalkonium, qui peut provoquer une irritation des yeux. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. Le chlorure de benzalkonium peut être absorbé par les lentilles de contact souples et changer leur couleur. Le chlorure de benzalkonium est connu pour provoquer une irritation des yeux, des symptômes du syndrome de l'œil sec et peut affecter le film lacrymal et la surface de la cornée. Il doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'œil sec et ceux présentant un risque d'endommagement de la cornée.

Phosphate

BRIMODROP T contient du phosphate, qui peut entraîner dans de rares cas des taches opaques sur la cornée en raison d'une accumulation de calcium pendant le traitement.

Population pédiatrique

Les enfants de 2 ans et 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 être étroitement surveillés en raison de l'incidence élevée et de la sévérité de la somnolence. La sécurité et l'efficacité de Brimonidine / Timolol chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 17 ans) n'ont pas été établies (voir rubriques 4.2 et 4.8).

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec l'association fixe brimonidine / timolol. Bien qu'aucune étude spécifique sur les interactions médicamenteuses n'ait été menée avec BRIMODROP T, la possibilité théorique d'un effet additif ou d'une potentialisation avec les dépresseurs du SNC (alcool, barbituriques, opiacés, sédatifs ou anesthésiques) doit être envisagée.

Il existe un risque d'effets additifs entraînant une hypotension et/ou une bradycardie marquée lorsqu'une solution ophtalmique de bêta-bloquants est administrée en concomitance avec des inhibiteurs calciques oraux, des agents bêta-bloquants, des antiarythmiques (y compris l'amiodarone), des glycosides digitaliques, des para-sympathomimétiques ou de la guanéthidine. De plus, après l'application de brimonidine, de très rares cas (< 1 sur 10 000) d'hypotension ont été rapportés. La prudence est donc recommandée lors de l'utilisation de BRIMODROP T avec des antihypertenseurs systémiques.

Des mydriases résultant de l'utilisation concomitante de bêta-bloquants ophtalmiques et d'adrénaline (épinéphrine) a été signalée occasionnellement.

Les bêta-bloquants peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques. Les bêta-bloquants peuvent masquer les signes et symptômes de l'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

L'hypertension induite par un arrêt brutal de la clonidine peut être potentialisée par la prise de bêta-bloquants.

Une potentialisation du blocage bêta-adrénergique systémique (par exemple, diminution de la fréquence cardiaque, dépression) a été rapporté lors d'un traitement concomitant avec des inhibiteurs du CYP2D6 (par exemple, quinidine, fluoxétine, paroxétine) et du timolol.

L'utilisation concomitante d'un bêta-bloquant avec des médicaments anesthésiques peut atténuer la tachycardie compensatoire et augmenter le risque d'hypotension (voir rubrique 4.4), et par conséquent l'anesthésiste doit être informé si le patient utilise du BRIMODROP T.

Une surveillance doit être exercée en cas d'utilisation de BRIMODROP T avec des produits de contraste iodés ou lors d'une administration intraveineuse de lidocaïne.

La cimétidine, l'hydralazine et l'alcool peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de timolol.

Aucune donnée sur les taux de catécholamines circulantes après l'administration de BRIMODROP T n'est disponible. La prudence est toutefois recommandée chez les patients prenant des médicaments susceptibles d'affecter le métabolisme et l'absorption des amines circulantes, par exemple la chlorpromazine, le méthylphénidate, la réserpine.

La prudence est recommandée lors de la mise en œuvre (ou de la modification de la dose) d'un traitement concomitant par voie systémique (quelle que soit la forme pharmaceutique) pouvant interagir avec les agonistes α -adrénergiques ou interférer avec leur activité, c'est à dire les agonistes ou les antagonistes des récepteurs adrénergiques, (par exemple isoprénaline, prazosine).

Bien qu'aucune étude spécifique sur les interactions médicamenteuses n'ait été menée avec l'association Brimonidine / Timolol, la possibilité théorique d'un effet additif d'abaissement de la PIO avec les prostamides, les prostaglandines, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et la pilocarpine doit être envisagée.

La brimonidine est contre-indiquée chez les patients recevant un traitement par inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO) et chez les patients sous antidépresseurs qui affectent la transmission noradrénergique (par exemple, les antidépresseurs tricycliques et la miansérine) (voir rubrique 4.3). Les patients qui ont reçu un traitement par IMAO doivent attendre 14 jours après l'arrêt avant de commencer traitement avec BRIMODROP T.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données adéquates pour l'utilisation de l'association fixe de brimonidine/timolol chez la femme enceinte. BRIMODROP T ne doit pas être utilisée pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Tartrate de brimonidine

Il n'y a pas de données adéquates sur l'utilisation du tartrate de brimonidine chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction à fortes doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'homme est inconnu.

Timolol

Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction à des doses significativement plus élevées que celles qui seraient utilisées en pratique clinique (voir 5.3). Les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence de signe de malformation mais ont montré un risque de retard de croissance intra-utérin lorsque les bêta-bloquants sont administrés par voie orale. De plus, des signes et symptômes de bêtabloquants (par exemple bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque des bêtabloquants ont été administrés jusqu'à l'accouchement. Si BRIMODROP T est administré pendant la grossesse jusqu'au moment de l'accouchement, le nouveau-né doit être étroitement surveillé pendant les premiers jours de sa vie.

Allaitement

Tartrate de brimonidine

Il n'a pas été établi si la brimonidine est excrétée dans le lait de la femme, mais elle est excrétée dans le lait des rates allaitantes.

Timolol

Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques de timolol en collyre, il est peu probable que des quantités suffisantes soient présentes dans le lait maternel pour produire des symptômes cliniques des bêta-bloquants chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2

BRIMODROP T ne doit pas être utilisé par les femmes qui allaitent.

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

BRIMODROP T a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'association BRIMODROP T peut provoquer des troubles transitoires de la vision, des troubles visuels, de la fatigue et/ou de la somnolence pouvant altérer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Le patient doit attendre la disparition de ces symptômes avant de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

D'après les données cliniques sur 12 mois, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient l'hyperémie conjonctivale (environ 15 % des patients) et la sensation de brûlure dans l'œil (environ 11 % des patients). La majorité de ces cas étaient bénins et ont entraîné des taux d'abandon de traitement de seulement 3,4 % et 0,5 % respectivement.

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 ($\geq 1/10$) ; fréquents ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquents ($\geq 1/1000, < 1/100$) ; rares ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rares ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques avec l'association brimonidine / timolol.

Affections oculaires

Très fréquent : hyperhémie conjonctivale, sensation de brûlure

Fréquent : sensations de picotement dans l'œil, conjonctivite allergique, érosion cornéenne, kératite ponctuée superficielle, prurit oculaire, folliculose conjonctivale, troubles visuels, blépharite, épiphora, sécheresse oculaire, écoulement oculaire, douleur oculaire, irritation oculaire, sensation de corps étranger dans l'œil.

Peu fréquent : acuité visuelle aggravée, œdème conjonctival, conjonctivite folliculaire, blépharite allergique, conjonctivite, corps flottants du vitré, asthénopie, photophobie, hypertrophie papillaire, douleur des paupières, blanchiment conjonctival, œdème cornéen, infiltrats cornéens, décollement du vitré.

Affections psychiatriques

Fréquent : dépression

Affections du système nerveux

Fréquent : somnolence, céphalées.

Peu fréquent : étourdissements, syncope.

Affections cardiaques

Peu fréquent : insuffisance cardiaque congestive, palpitations.

Affections vasculaires

Fréquent : hypertension.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : rhinite, sécheresse nasale.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : sécheresse buccale.

Peu fréquent : altération du goût, nausées, diarrhée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : œdème des paupières, prurit des paupières, érythème des paupières.

Peu fréquent : dermatite de contact allergique.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : états asthéniques.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation de l'association brimonidine / timolol :

Affections oculaires

Fréquence indéterminée : vision floue.

Affections cardiaques

Fréquence indéterminée : arythmie, bradycardie, tachycardie.

Affections vasculaires

Fréquence indéterminée : hypotension.

Problèmes dermatologiques

Fréquence indéterminée : érythème facial.

Événements indésirables supplémentaires qui ont été observés avec l'un des composants et qui peuvent potentiellement survenir également avec l'association brimonidine / timolol :

Brimonidine

Affections oculaires: iritis, iridocyclite (uvéite antérieure), myosis.

Affections psychiatriques : insomnie.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : symptômes des voies respiratoires supérieures, dyspnée.

Affections gastro-intestinales : symptômes gastro-intestinaux.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : réactions allergiques systémiques.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : réaction cutanée incluant érythème, œdème du visage, prurit, rash et vasodilatation.

Population pédiatrique

Dans les 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 signalés chez les nouveau-nés et les nourrissons (âgés de moins de 2 ans) recevant de la brimonidine (voir rubrique 4.3).

Une incidence et une sévérité élevées de somnolence ont été rapportées chez les enfants âgés de 2 ans et plus, en particulier ceux âgés de 2 à 7 ans et/ou de poids inférieur à 20 kg (voir rubrique 4.4).

Timolol

Comme d'autres médicaments ophtalmiques appliqués localement, Brimonidine / Timolol (tartrate de brimonidine / timolol) est absorbé dans la circulation systémique. L'absorption du timolol peut provoquer des effets indésirables similaires à ceux observés avec les agents bêta-bloquants systémiques.

L'incidence des effets indésirables systémiques après une administration ophtalmique topique est plus faible que pour l'administration systémique. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Les effets indésirables supplémentaires qui ont été observés avec les bêta-bloquants ophtalmiques et qui peuvent potentiellement survenir également avec l'association brimonidine / timolol sont énumérés ci-dessous :

Affections du système immunitaire : réactions allergiques systémiques incluant angioœdème, urticaire, éruption cutanée localisée et généralisée, prurit, réaction anaphylactique.

Métabolisme : hypoglycémie

Affections psychiatriques : insomnie, cauchemars, perte de mémoire

Affections du système nerveux : accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, augmentation des signes et symptômes de myasthénie grave, paresthésie.

Affections oculaires : kératite, décollement choroïdien à la suite d'une chirurgie de filtration (voir rubrique 4.4), diminution de la sensibilité cornéenne, érosion cornéenne, ptosis, diplopie.

Affections cardiaques : douleur thoracique, œdème, bloc auriculo-ventriculaire, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque.

Affections vasculaires : phénomène de Raynaud, mains et pieds froids.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : bronchospasme (principalement chez les patients présentant une maladie bronchospastique préexistante), dyspnée, toux.

Affections gastro-intestinales : dyspepsie, douleurs abdominales, vomissements.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopecie, éruption psoriasiforme ou exacerbation du psoriasis, éruption cutanée.

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : myalgie.

Affections de l'appareil reproducteur et des seins : dysfonctionnement sexuel, diminution de la libido.

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

Effets indésirables rapportés dans les collyres contenant des phosphates

Des cas de calcification cornéenne ont été rapportés très rarement en association avec l'utilisation de collyres contenant des phosphates chez certains patients présentant des lésions cornéennes significativement endommagées.

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. Il est demandé aux professionnels de santé de signaler tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

4.9 Surdosage

Les rares cas de surdosage avec de l'association de brimonidine / timolol chez l'homme n'ont entraîné aucun effet indésirable. Le traitement d'un surdosage consiste en une thérapie de soutien et symptomatique ; les voies respiratoires du patient doivent être maintenues.

Brimonidine

Surdosage ophtalmique (Adulte)

Dans les cas reçus, les événements rapportés étaient généralement ceux déjà répertoriés comme effets indésirables.

Surdosage systémique résultant d'une ingestion accidentelle (Adulte)

Il existe très peu d'informations concernant l'ingestion accidentelle de la brimonidine chez les adultes. Le seul événement indésirable rapporté à ce jour était l'hypotension. Il a été rapporté que l'épisode hypotenseur était suivi d'une hypertension de rebond. Des surdosages oraux avec d'autres alpha-2-agonistes ont été signalés comme provoquant des symptômes tels que l'hypotension, l'asthénie, les vomissements, la léthargie, la sédation, la bradycardie, les

arythmies, le myosis, l'apnée, l'hypotonie, l'hypothermie, la dépression respiratoire et les convulsions.

Population pédiatrique

Des rapports d'effets indésirables graves suite à l'ingestion accidentelle de solution ophtalmique de tartrate de brimonidine par des sujets pédiatriques ont été publiés ou signalés pour le produit de référence. Les sujets ont présenté des symptômes de dépression du SNC, généralement coma temporaire ou faible niveau de conscience, léthargie, somnolence, hypotonie, bradycardie, hypothermie, pâleur, dépression respiratoire et apnée, et ont dû être admis en soins intensifs avec intubation si nécessaire. Il a été rapporté que tous les sujets s'étaient complètement rétablis, généralement en 6 à 24 heures.

Timolol

Les symptômes d'un surdosage par le timolol par voie générale incluent : bradycardie, hypotension, bronchospasme, céphalées, vertiges et arrêt cardiaque. Une étude clinique a indiqué que le timolol n'est pas éliminé facilement par dialyse.

4. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments ophtalmologiques - antiglaucomateux et myotiques - bêta-bloquants - timolol en association, Code ATC : S01ED51

Mécanisme d'action

BRIMODROP T est composé de deux substances actives : le tartrate de brimonidine et le maléate de timolol. Ces deux composants diminuent la pression intraoculaire élevée (PIO) par des mécanismes d'action complémentaires et l'effet combiné entraîne une réduction supplémentaire de la PIO par rapport à l'un ou l'autre composé administré seul. L'association BRIMODROP T a un début d'action rapide.

Le tartrate de brimonidine est un agoniste des récepteurs alpha-2-adrénergiques qui est 1000 fois plus sélectif pour les récepteurs adrénergiques alpha-2 que pour ceux de type alpha-1. Cette sélectivité se traduit par l'absence de mydriase et de vasoconstriction des microvaisseaux associés aux xéno greffes de rétines humaines.

On pense que le tartrate de brimonidine diminue la PIO en améliorant l'écoulement uvéoscléral et en réduisant la formation de l'humeur aqueuse.

Le timolol est un inhibiteur non sélectif des récepteurs adrénergiques bêta₁ et bêta₂ qui n'a pas d'activité sympathomimétique intrinsèque significative, dépresseur direct du myocarde ou anesthésique local (stabilisateur de membrane). Le timolol abaisse la PIO en réduisant la formation de l'humeur aqueuse. Le mécanisme d'action précis n'est pas clairement établi, mais l'inhibition de la synthèse accrue d'AMP cyclique causée par une stimulation bêta-adrénergique endogène est probable.

Efficacité et sécurité clinique

Dans trois études cliniques contrôlées à double insu, l'association brimonidine / timolol (deux fois par jour) a produit une diminution additionnelle de la PIO diurne moyenne cliniquement significative par rapport au timolol (deux fois par jour) et à la brimonidine (deux fois par jour ou trois fois par jour) lorsqu'ils étaient administrés en monothérapie.

Dans une étude menée chez des patients dont la PIO était insuffisamment contrôlée par une monothérapie de 3 semaines minimum, des diminutions supplémentaires de la PIO diurne moyenne de 4,5, 3,3 et 3,5 mmHg ont été observées pendant les 3 mois de traitement par la brimonidine / timolol (deux fois par jour), le timolol (deux fois par jour) et la brimonidine (deux fois par jour), respectivement. Dans cette étude, une diminution supplémentaire significative de la PIO au creux n'a pu être démontrée avec la brimonidine mais pas avec le timolol, cependant une tendance positive a été observée avec une supériorité à tous les autres points. Dans les données regroupées des deux autres essais, une supériorité statistique par rapport au timolol a été observée dans tous les cas.

De plus, la baisse de la PIO de la brimonidine / timolol était systématiquement non inférieure à celui obtenu par un traitement adjuvant de la brimonidine et du timolol (tous deux fois par jour).

La baisse de la PIO de la brimonidine / timolol s'est avéré être maintenu dans des études en double aveugle d'une durée allant jusqu'à 12 mois.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Association fixe brimonidine+timolol

Les concentrations plasmatiques en brimonidine et timolol ont été déterminées dans une étude croisée comparant les traitements en monothérapie au traitement par l'association brimonidine / timolol chez des sujets sains. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative dans l'ASC (aire sous la courbe) de la brimonidine ou du timolol entre l'association brimonidine / timolol et les traitements en monothérapie respectifs. Les valeurs moyennes de la C_{max} plasmatique pour la brimonidine et le timolol après administration de l'association brimonidine / timolol étaient respectivement de 0,0327 et 0,406 ng/ml.

Brimonidine

Après administration oculaire d'une solution de collyre à 0,2 % chez l'homme, les concentrations plasmatiques de brimonidine sont faibles.

La brimonidine n'est pas largement métabolisée dans l'œil humain et le taux de liaison aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 29 %. La demi-vie apparente moyenne dans la circulation systémique était d'environ 3 heures après l'administration topique chez l'homme.

Après administration orale chez l'homme, la brimonidine est bien absorbée et rapidement éliminée. La majeure partie de la dose (environ 74 % de la dose) a été excrétée sous forme de métabolites dans l'urine dans les cinq jours ; la forme inchangée de la brimonidine n'a été détectée dans l'urine. Des études in vitro sur les foies d'animaux et d'humains, indiquent que le

métabolisme est largement médié par l'aldéhyde oxydase et le cytochrome P450. Par conséquent, l'élimination systémique semble être principalement le métabolisme hépatique. La brimonidine se lie largement et de manière réversible à la mélanine dans les tissus oculaires sans aucun effet indésirable. L'accumulation ne se produit pas en l'absence de mélanine. La brimonidine n'est pas métabolisée dans une large mesure dans l'œil humain.

Timolol

Le pic des concentrations en timolol a atteint 898 ng/mL dans l'humeur aqueuse, une heure après l'administration oculaire d'un collyre en solution à 0,5 % chez des sujets subissant une chirurgie de la cataracte. Une partie de la dose est absorbée par voie systémique où elle est largement métabolisée dans le foie. La demi-vie du timolol dans le plasma est d'environ 7 heures. Le timolol est partiellement métabolisé dans le foie et excrétés par les reins avec ses métabolites. Le timolol n'est pas fortement lié aux protéines plasmatiques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le profil de sécurité oculaire et systémique des composants individuels est bien établi. Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicité en administration répétée, génotoxicité et cancérogénicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des études supplémentaires de toxicité oculaire en administration répétée de l'association brimonidine / timolol n'ont également pas montré de risque particulier pour l'homme.

Brimonidine

Le tartrate de brimonidine n'induit aucun effet tératogène chez l'animal, mais provoque des avortements chez le lapin et un retard de croissance postnatale chez le rat pour des expositions systémiques respectivement d'environ 37 fois et 134 fois celles obtenues pendant le traitement chez l'homme.

Timolol

Dans les études animales, il a été démontré que les bêta-bloquants produisaient une réduction du flux sanguin ombilical, une réduction de la croissance fœtale, un retard d'ossification et une augmentation de la mortalité fœtale et postnatale, mais sans tératogénicité. Avec le timolol, une embryotoxicité (résorption) chez le lapin et une foetotoxicité (ossification retardée) chez le rat ont été observées à des doses maternelles élevées.

Des études de tératogénicité chez la souris, le rat et le lapin, à des doses orales de timolol jusqu'à 4200 fois supérieures à la dose quotidienne humaine de l'association brimonidine / timolol, n'ont montré aucun signe de malformation fœtale.

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de benzalkonium

Phosphate monosodique monohydraté

Phosphate disodique heptahydraté

Acide chlorhydrique ou Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

24 mois.

Après première ouverture, le médicament doit être conservé maximum 28 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 30°C dans l'emballage extérieur.

Pour les conditions de conservation après première ouverture du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 10 ml en polyéthylène basse densité (PEBD) blanc avec un compte-gouttes en PEBD blanc et un bouchon à vis en polyéthylène haute densité blanc (PEHD). Chaque flacon contient 5 ml de solution.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Extendis Pharma, S.L.
Calle Tres Torres, 49
08017 Barcelone
Espagne

Fabricant :

Rafarm, S.A.
Thesi Pousi - Xatzi
Agiou Louka
190 02 Paiania
Grèce

8 NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Cette section sera complétée ultérieurement par le titulaire après l'obtention de l'AMM.

9 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Cette section sera complétée ultérieurement par le titulaire après l'obtention de l'AMM.

10 DATE DE RÉVISION DU TEXTE

01/2023

10. DOSIMÉTRIE

Sans objet

11. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet

Conditions de prescription et de délivrance : Liste I