

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BIMATOPROST/TIMOLOL VIATRIS 0,3 mg/mL + 5 mg/mL, collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Bimatoprost..... 0,3 mg
Timolol..... 5 mg
(équivalent à 6,8 mg de maléate de timolol)

Pour un mL de solution.

Excipients à effet notoire :

Chaque mL de solution contient 0,05 mg de chlorure de benzalkonium et 0,95 mg de phosphates.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

Solution incolore à légèrement jaune.

Le pH de la solution est de 6,5 à 7,8, l'osmolalité est de 260 à 320 mOsmol/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire chez qui la réponse aux bêtabloquants topiques ou aux analogues des prostaglandines est insuffisante.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Posologie recommandée chez les adultes (y compris les sujets âgés)

La posologie recommandée est d'une goutte de BIMATOPROST/TIMOLOL VIATRIS 0,3 mg/mL + 5 mg/mL, collyre en solution dans l'œil ou les yeux atteint(s) une fois par jour, soit le matin, soit le soir. Elle doit être administrée chaque jour à la même heure.

Les données de la littérature pour bimatoprost/timolol suggèrent qu'une administration le soir peut être plus efficace qu'une administration le matin sur la baisse de la PIO. Cependant, le choix d'administration le matin ou le soir devra être fondé sur le meilleur potentiel d'observance (voir rubrique 5.1).

Si une dose est omise, il convient d'administrer la dose suivante comme prévu. La posologie ne doit pas dépasser une goutte par jour dans l'œil ou les yeux atteint(s).

Insuffisance rénale ou hépatique

Bimatoprost/timolol n'a pas été étudié chez les malades atteints d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale. En conséquence, il doit être utilisé avec précaution chez ces patients.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de bimatoprost/timolol chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

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

Pratiquer une occlusion nasolacrymale ou fermer les paupières pendant 2 minutes permet de réduire l'absorption systémique. Cette pratique vise à minimiser les effets secondaires systémiques et à favoriser l'action locale du collyre.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hyperactivité bronchique, incluant asthme bronchique ou antécédent d'asthme bronchique et bronchopneumopathie obstructive chronique grave.
- Bradycardie sinusale, syndrome de dysfonctionnement sinusal, bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, non contrôlé par pacemaker. Insuffisance cardiaque manifeste, choc cardiogénique.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme pour d'autres médicaments ophtalmiques à usage local, les substances actives (timolol/ bimatoprost) contenues dans BIMATOPROST/TIMOLOL VIATRIS 0,3 mg/mL + 5 mg/mL, collyre en solution peuvent passer dans la circulation générale. Aucune augmentation de l'absorption systémique de chaque principe actif 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 bêtabloquants par voie générale, sont susceptibles de se produire. L'incidence des effets indésirables systémiques après une administration ophtalmique topique est plus faible qu'après une administration systémique. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Troubles cardiaques

Les patients souffrant de maladies cardiovasculaires (par ex. maladie coronarienne, angor de Prinzmetal ou insuffisance cardiaque) et sous traitement hypotenseur par des bêtabloquants 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 bêtabloquants doivent être administrés avec précaution aux patients atteints de bloc cardiaque du premier degré.

Troubles vasculaires

Il convient de traiter avec prudence les patients atteints de troubles/perturbations sévères de la circulation périphérique (i.e. les formes sévères de la maladie de Raynaud ou du syndrome de Raynaud).

Troubles respiratoires

Des réactions respiratoires, dont des décès dus à un bronchospasme chez des patients asthmatiques, ont été rapportées après l'administration de certains bêtabloquants ophtalmiques. BIMATOPROST/TIMOLOL VIATRIS 0,3 mg/mL + 5 mg/mL, collyre en solution doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère/modérée et uniquement si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque potentiel.

Troubles endocriniens

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 bêtabloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'hypoglycémie aiguë.

Les bêtabloquants risquent également de masquer les signes d'hyperthyroïdie.

Maladies de la cornée

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

Autres agents bêtabloquants

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

Réactions anaphylactiques

Durant un traitement par des bêtabloquants, les patients qui ont des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique grave à divers allergènes peuvent se montrer plus sensibles aux expositions répétées à ces allergènes ou réfractaires aux doses usuelles d'adrénaline utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques.

Décollement de la choroïde

Un décollement de la choroïde a été rapporté après administration d'un traitement visant à réduire la sécrétion d'humeur aqueuse (par ex. timolol, acétazolamide), suite à une intervention chirurgicale de filtration.

Anesthésie chirurgicale

Les préparations ophtalmologiques de bêtabloquants peuvent bloquer les effets bêta-agonistes systémiques de l'adrénaline, par exemple. L'anesthésiste doit être informé que le patient suit un traitement par timolol.

Hépatiques

Chez des patients qui avaient avant traitement un antécédent de maladie hépatique modérée ou des taux anormaux d'alanine-aminotransférase (ALAT), aspartate-aminotransférase (ASAT) et/ou bilirubine, aucun effet secondaire sur la fonction hépatique n'a été rapporté au cours d'un traitement de 24 mois par le bimatoprost. Le timolol par voie oculaire n'est associé à aucun effet indésirable connu sur la fonction hépatique.

Oculaires

Avant le début du traitement, les patients doivent être informés de la possibilité d'une périorbitopathie associée aux analogues des prostaglandines (PAP) et d'une augmentation de la pigmentation brune de l'iris, comme cela a été observé au cours des études chez les patients traités par le bimatoprost et bimatoprost/timolol. Certaines de ces modifications peuvent être permanentes et peuvent entraîner une altération du champ de vision et des différences d'apparence entre les yeux si un seul œil est traité (voir rubrique 4.8).

Des cas d'œdème maculaire, incluant des cas d'œdème maculaire cystoïde, ont été rapportés avec bimatoprost/timolol. Par conséquent, BIMATOPROST/TIMOLOL VIATRIS 0,3 mg/mL + 5

mg/mL, collyre en solution doit être utilisé avec prudence chez les patients aphaques, chez les patients pseudophaques avec rupture capsulaire postérieure et chez les patients présentant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire (par ex. chirurgie intraoculaire, occlusions des veines de la rétine, maladie oculaire inflammatoire et rétinopathie diabétique).

BIMATOPROST/TIMOLOL VIATRIS 0,3 mg/mL + 5 mg/mL, collyre en solution doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une inflammation intraoculaire active (par ex. uvéite) car l'inflammation peut être exacerbée.

Peau

La croissance pileuse peut être augmentée dans les zones où la solution de BIMATOPROST/TIMOLOL VIATRIS 0,3 mg/mL + 5 mg/mL, collyre en solution entre en contact avec la surface de la peau de manière répétée. Il est donc important d'appliquer BIMATOPROST/TIMOLOL VIATRIS 0,3 mg/mL + 5 mg/mL, collyre en solution en suivant les consignes et d'éviter un écoulement le long de la joue ou sur d'autres zones cutanées.

Autres affections

Bimatoprost/timolol n'a pas été étudié chez les patients présentant un glaucome inflammatoire, un glaucome néovasculaire, inflammatoire, à angle étroit, à angle fermé ou congénital.

Des études portant sur bimatoprost 0,3 mg/l chez des patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire ont montré que l'administration de plus d'une dose quotidienne de bimatoprost dans l'œil peut avoir pour résultat une baisse moins importante de la PIO. Les patients qui utilisent BIMATOPROST/TIMOLOL VIATRIS 0,3 mg/mL + 5 mg/mL, collyre en solution avec d'autres analogues des prostaglandines doivent être surveillés pour détecter des modifications de leur pression intraoculaire.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 0,05 mg de chlorure de benzalkonium par millilitre.

Le chlorure de benzalkonium peut être absorbé par les lentilles de contact souples et changer leur couleur. Le patient doit retirer les lentilles de contact avant d'appliquer le médicament et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

Le chlorure de benzalkonium peut également provoquer une irritation des yeux, surtout si le patient souffre du syndrome de l'œil sec ou de troubles de la cornée (couche transparente à l'avant de l'œil). En cas de sensation anormale, de picotements ou de douleur dans les yeux après avoir utilisé ce médicament, le patient doit contacter son médecin.

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

Aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée avec l'association fixe bimatoprost/timolol.

Des effets additifs ayant pour conséquence une hypotension et/ou une bradycardie marquée peuvent se produire quand une solution ophtalmique contenant des bêtabloquants est administrée en association avec des inhibiteurs calciques oraux, la guanéthidine, des bêtabloquants adrénergiques, des parasympathomimétiques, des antiarythmiques (dont l'amiodarone) et des glucosides digitaliques.

Une potentialisation du blocage bêta-adrénergique systémique (par ex., réduction de la fréquence cardiaque, dépression) a été rapportée au cours d'un traitement associant un inhibiteur du CYP2D6 (par ex., quinidine, fluoxétine, paroxétine) et le timolol.

Des mydriases dues à l'utilisation concomitante de bêtabloquants ophtalmiques et d'adrénaline (épinéphrine) ont été rapportées occasionnellement.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune donnée pertinente concernant l'utilisation de l'association fixe bimatoprost/timolol chez la femme enceinte. BIMATOPROST/TIMOLOL VIATRIS 0,3 mg/mL + 5 mg/mL, collyre en solution ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Bimatoprost

Il n'existe pas de données cliniques pertinentes sur l'utilisation chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à de fortes doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3).

Timolol

Les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence de signe de malformation fœtale, mais ont montré un risque de retard de croissance intra-utérin après une exposition à des bêtabloquants par voie orale. De plus, des signes et symptômes évocateurs d'un blocage bêta-adrénergique (par ex. bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né quand un traitement par des bêtabloquants était administré avant l'accouchement. Si BIMATOPROST/TIMOLOL VIATRIS 0,3 mg/mL + 5 mg/mL, collyre en solution est administré avant l'accouchement, le nouveau-né doit être étroitement surveillé durant les premiers jours de sa vie. Les études menées avec le timolol chez l'animal ont mis en évidence des effets toxiques sur la reproduction à des doses significativement supérieures à celles qui sont utilisées dans la pratique clinique (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Timolol

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

Bimatoprost

Le passage du bimatoprost dans le lait maternel humain n'est pas connu, mais le bimatoprost est excrété dans le lait des rates allaitantes. Il est donc recommandé de ne pas utiliser BIMATOPROST/TIMOLOL VIATRIS 0,3 mg/mL + 5 mg/mL, collyre en solution chez la femme allaitante.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur les effets de bimatoprost/timolol sur la fertilité humaine.

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

BIMATOPROST/TIMOLOL VIATRIS 0,3 mg/mL + 5 mg/mL, collyre en solution a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Comme tout traitement ophtalmique, si une vision trouble transitoire se produit après l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

BIMATOPROST/TIMOLOL VIATRIS 0,3 mg/mL + 5 mg/mL, collyre en solution

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables observés dans les études cliniques utilisant bimatoprost/timolol ont été limités à ceux rapportés antérieurement pour chacune des substances actives, bimatoprost et timolol prises séparément. Aucun autre effet indésirable spécifique à bimatoprost/timolol n'a été

observé dans les études cliniques.

La plupart des effets indésirables observés dans les études cliniques utilisant bimatoprost/timolol ont été oculaires et d'intensité modérée, et aucun n'a été qualifié de grave. D'après les données cliniques obtenues sur 12 mois, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est une hyperhémie conjonctivale (généralement minimale à modérée et considérée comme non inflammatoire), qui s'est produite chez 26 % environ des patients et a conduit à un arrêt du traitement chez 1,5 % des patients.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables qui ont été rapportés pendant les études cliniques avec bimatoprost/timolol (flacon multidose et récipient unidose) (dans chaque catégorie, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité) ou après la commercialisation.

La fréquence des effets indésirables possibles présentés ci-dessous est définie à l'aide de la convention suivante :

Très fréquent	?1/10
Fréquent	?1/100 et <1/10
Peu fréquent	?1/1 000 et <1/100
Rare	?1/10 000 et 1/1 000
Très rare	<1/10 000
Fréquence indéterminée	La fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Tableau 1

Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	réactions d'hypersensibilité incluant les signes ou symptômes de dermatite allergique, angioedème, allergie oculaire
Affections psychiatriques	Fréquence indéterminée	Insomnie ² , cauchemars ²
Affections du système nerveux	Fréquent	céphalées
	Fréquence indéterminée	dysgueusie ² , vertiges
Affections oculaires	Très fréquent	hyperhémie conjonctivale. périorbitopathie associée aux analogues des prostaglandines

Fréquent	<p>kératite ponctuée, érosion de la cornée², sensation de brûlure², irritation conjonctivale¹, prurit oculaire, sensation de picotements dans l'œil², sensation de corps étranger, sécheresse oculaire, érythème de la paupière, douleur oculaire, photophobie, écoulement oculaire, troubles visuels², prurit de la paupière, baisse de l'acuité visuelle², blépharite², œdème de la paupière, irritation oculaire, augmentation de la sécrétion lacrymale, croissance des cils.</p>	
Peu fréquent	<p>iritis², œdème conjonctival², douleur de la paupière², sensation anormale dans l'œil¹, asthénopie, trichiasis², hyperpigmentation de l'iris², rétraction de la paupière², altération de la couleur des cils (assombrissement)¹</p>	
Fréquence indéterminée	<p>œdème maculaire cystoïde², gonflement de l'œil, vision trouble², gêne oculaire</p>	
Affections cardiaques	Fréquence indéterminée	bradycardie
Affections vasculaires	Fréquence indéterminée	hypertension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	rhinite ²
	Peu fréquent	dyspnée
	Fréquence indéterminée	bronchospasme (surtout chez des patients présentant une maladie bronchospastique préexistante) ² , asthme
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	pigmentation palpébrale ² , hirsutisme ² , hyperpigmentation cutanée (périoculaire)
	Fréquence indéterminée	alopécie, décoloration de la peau (périoculaire)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée	fatigue

¹ Effets indésirables observés uniquement avec bimatoprost/timolol en récipient unidose.

² Effets indésirables observés uniquement avec bimatoprost/timolol en flacon multidose.

Comme c'est le cas avec d'autres produits ophtalmiques à usage local, BIMATOPROST/TIMOLOL VIATRIS 0,3 mg/mL + 5 mg/mL, collyre en solution peut passer dans la circulation systémique. L'absorption de timolol peut provoquer des effets indésirables similaires à ceux observés avec les bêtabloquants systémiques. L'incidence des effets indésirables systémiques après une administration ophtalmique locale est plus faible qu'après une administration systémique. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

D'autres effets indésirables qui ont été rapportés avec l'une des deux substances actives (bimatoprost ou timolol), et sont donc susceptibles d'être observés avec bimatoprost/timolol, sont répertoriés ci-dessous dans le tableau 2 :

Tableau 2

Classe de système d'organes	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	réactions allergiques systémiques incluant anaphylaxie ¹
Troubles du métabolisme et de la nutrition	hypoglycémie ¹
Affections psychiatriques	dépression ¹ , perte de mémoire ¹ , hallucinations ¹
Affections du système nerveux	syncope ¹ , accident cérébrovasculaire ¹ , aggravation des signes et symptômes de myasthénie grave ¹ , paresthésie ¹ , ischémie cérébrale ¹
Affections oculaires	baisse de la sensibilité cornéenne ¹ , diplopie ¹ , ptosis ¹ , décollement de la choroïde après chirurgie filtrante (voir rubrique 4.4) ¹ , kératite ¹ , blépharospasme ² , hémorragie rétinienne ² , uvéite ²
Affections cardiaques	bloc auriculo-ventriculaire ¹ , arrêt cardiaque ¹ , arythmies ¹ , défaillance cardiaque ¹ , insuffisance cardiaque congestive ¹ , douleurs thoraciques ¹ , palpitations ¹ , oedème ¹

Affections vasculaires	hypotension ¹ , phénomène de Raynaud ¹ , refroidissement des mains et des pieds ¹
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	exacerbation de l'asthme ² , exacerbation de la BPCO ² , toux ¹
Affections gastro-intestinales	nausées ^{1,2} , diarrhée ¹ , dyspepsie ¹ , sécheresse buccale ¹ , douleurs abdominales ¹ , vomissements ¹
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	éruption psoriasiforme ¹ ou aggravation du psoriasis ¹ , éruption cutanée ¹
Affections musculo-squelettiques et systémiques	myalgie ¹
Affections des organes de reproduction et du sein	dysfonctionnements sexuels ¹ , baisse de la libido ¹
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	asthénie ^{1,2}
Investigations	anomalies des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique ²

¹ Effets indésirables observés avec le timolol en monothérapie.

² Effets indésirables observés avec le bimatoprost en monothérapie.

Effets indésirables rapportés avec les collyres contenant du phosphate

Des cas de calcification cornéenne ont été très rarement rapportés lors de l'utilisation de collyres contenant du phosphate chez certains patients présentant des altérations significatives de la cornée.

Description des effets indésirables sélectionnés

Périorbitopathie associée aux analogues des prostaglandines (PAP)

Les analogues des prostaglandines, y compris le bimatoprost/timolol, peuvent entraîner des modifications lipodystrophiques périorbitaires qui peuvent provoquer un approfondissement du sillon palpébral, un ptosis, une énophtalmie, une rétraction de la paupière, une involution du dermatochalasis et une exposition sclérale inférieure. Ces modifications sont généralement modérées, peuvent se produire dès un mois après le début du traitement par bimatoprost/timolol et peuvent entraîner une altération du champ de vision même sans reconnaissance de la part du patient. La PAP est également associée à une hyperpigmentation ou décoloration de la peau périoculaire et à une hypertrichose. Il a été constaté que ces modifications sont partiellement ou totalement réversibles en cas d'arrêt du traitement ou de recours à un autre traitement.

Hyperpigmentation de l'iris

L'augmentation de la pigmentation de l'iris sera probablement permanente. La modification de la pigmentation est due à une augmentation de la teneur en mélanine dans les mélanocytes plutôt qu'à un nombre accru de mélanocytes. Les effets à long terme de l'augmentation de la pigmentation de l'iris ne sont pas connus. Les modifications de la couleur de l'iris observées avec l'administration ophtalmique de bimatoprost peuvent ne pas être visibles avant plusieurs mois ou plusieurs années.

Habituellement, la pigmentation brune autour des pupilles s'étend de manière concentrique vers la périphérie de l'iris, et la totalité ou une partie de l'iris prend une couleur brunâtre. Le

traitement paraît ne pas affecter les nævi et les éphélides de l'iris. L'incidence de l'hyperpigmentation de l'iris après 12 mois de traitement par un collyre contenant 0,1 mg/mL de bimatoprost était de 0,5 %. Avec le collyre contenant 0,3 mg/mL de bimatoprost, l'incidence qui était de 1,5 % à 12 mois (voir rubrique 4.8, Tableau 2), n'a pas augmenté pendant les 3 années de traitement.

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

Un surdosage topique de bimatoprost/timolol a peu de chance de se produire ou d'être associé à une toxicité.

Bimatoprost

Si bimatoprost/timolol est ingéré accidentellement, les informations suivantes peuvent être utiles : dans les études par voie orale de deux semaines menées chez des rats et des souris, des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour n'ont entraîné aucune toxicité. Cette dose exprimée en mg/m² est au moins 70 fois supérieure à la dose correspondant à l'ingestion accidentelle d'un flacon de bimatoprost/timolol par un enfant de 10 kg.

Timolol

Les symptômes d'un surdosage systémique par le timolol incluent : bradycardie, hypotension, bronchospasme, céphalées, vertiges, difficultés respiratoires et arrêt cardiaque. Une étude chez des patients présentant une insuffisance rénale a indiqué que le timolol n'est pas éliminé facilement par dialyse.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien doit être mis en place.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Préparation ophtalmologique ? Antiglaucomateux et myotiques. Agents bêtabloquants - code ATC : S01ED51.

Mécanisme d'action

BIMATOPROST/TIMOLOL VIATRIS 0,3 mg/mL + 5 mg/mL, collyre en solution contient deux substances actives : le bimatoprost et le timolol. Ces deux composants réduisent la pression intraoculaire (PIO) élevée par des mécanismes d'action complémentaires, et leur effet combiné résulte en une baisse additionnelle de la PIO par comparaison à celle induite par l'un ou l'autre composé en monothérapie. BIMATOPROST/TIMOLOL VIATRIS 0,3 mg/mL + 5 mg/mL, collyre en solution a un délai d'action rapide.

Le bimatoprost est une substance active hypotensive oculaire puissante. C'est un prostamide synthétique, structurellement apparenté à la prostaglandine F₂ (PGF₂) qui n'agit pas par l'intermédiaire de récepteurs aux prostaglandines connus. Le bimatoprost reproduit de façon sélective les effets de nouvelles substances biosynthétiques récemment découvertes et appelées prostamides. Cependant, la structure des récepteurs aux prostamides n'a pas encore

été identifiée. Le bimatoprost réduit la pression intraoculaire chez l'homme en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse par le trabeculum et en améliorant l'écoulement uvéo-scléral. Le timolol est un inhibiteur non sélectif des récepteurs bêta₁- et bêta₂-adrénergiques qui n'a pas d'activité sympathomimétique intrinsèque significative, ni d'action dépressive directe sur le myocarde ou d'effet anesthésique local (activité stabilisatrice des membranes). Le timolol abaisse la PIO en réduisant la formation d'humeur aqueuse. Son mécanisme d'action exact n'est pas clairement élucidé, mais il est probable qu'il fasse intervenir une inhibition de l'augmentation de la synthèse d'AMP cyclique induite par une stimulation bêta-adrénergique endogène.

Efficacité clinique

La baisse de la PIO produite par BIMATOPROST/TIMOLOL VIATRIS 0,3 mg/mL + 5 mg/mL, collyre en solution n'est pas inférieure à celle observée avec un traitement associant le bimatoprost (une fois par jour) et le timolol (deux fois par jour).

Les données de la littérature sur bimatoprost/timolol suggèrent qu'une administration le soir peut être plus efficace qu'une administration le matin sur la baisse de la PIO. Cependant, le choix d'administration le matin ou le soir devra être fondé sur le meilleur potentiel d'observance.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de bimatoprost/timolol chez les enfants de 0 à 18 ans n'ont pas été établies.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

BIMATOPROST/TIMOLOL VIATRIS 0,3 mg/mL + 5 mg/mL, collyre en solution

Les concentrations plasmatiques en bimatoprost et en timolol ont été mesurées au cours d'une étude croisée comparant les effets de ces deux monothérapies à ceux de bimatoprost/timolol, chez des sujets sains. L'absorption systémique de chaque composé pris individuellement » a été minimale ; elle n'a pas été modifiée lors de leur administration simultanée dans une même formulation.

Aucune accumulation de l'un ou l'autre des principes actifs n'a été mise en évidence durant les deux études de 12 mois au cours desquelles l'absorption systémique a été mesurée.

Bimatoprost

Le bimatoprost pénètre bien dans la cornée et la sclère humaine in vitro. Après administration par voie ophtalmique, l'exposition systémique au bimatoprost est très faible. Aucune accumulation n'est observée avec le temps. Après administration répétée pendant deux semaines d'une goutte par jour de bimatoprost 0,03 % dans les deux yeux, le pic plasmatique est obtenu 10 minutes après l'instillation. Les concentrations plasmatiques circulantes deviennent inférieures à la limite de détection (0,025 ng/mL) au bout de 1 heure 30 environ après l'instillation. Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC_{0-24h} (Aire Sous la Courbe) ont été comparables au 7^{ème} jour et au 14^{ème} jour (environ 0,08 ng/mL et 0,09 ng ? h/mL) respectivement, indiquant qu'une concentration stable en principe actif est atteinte durant la première semaine de traitement.

Le bimatoprost est modérément distribué dans les tissus de l'organisme, et le volume de distribution systémique était de 0,67 l/kg à l'état d'équilibre chez l'Homme. Au niveau sanguin, le bimatoprost est retrouvé principalement dans le plasma sous forme liée aux protéines plasmatiques (environ 88 %).

La forme inchangée du bimatoprost représente l'entité majoritaire dans la circulation systémique après une administration oculaire. Le bimatoprost subit une métabolisation par voie oxydative (N-déséthylation et glucuronidation) aboutissant à la formation de divers métabolites.

Le bimatoprost est principalement éliminé par excrétion rénale. Chez des volontaires sains, jusqu'à 67 % de la dose administrée en une injection intraveineuse est éliminée dans l'urine et 25 % sont excrétés dans les fèces. La demi-vie d'élimination déterminée après administration intraveineuse est d'environ 45 minutes ; la clairance sanguine totale est de 1,5 l/h/kg.

Caractéristiques chez les sujets âgés

Lors de l'administration au rythme de 2 instillations par jour, l'exposition systémique au bimatoprost observée chez le sujet âgé de plus de 65 ans (ASC_{0-24h} moyenne : 0,0634 ng·h/mL) est nettement supérieure à celle observée chez l'adulte jeune (ASC_{0-24h} moyenne : 0,0218 ng·h/mL).

Toutefois, en raison du faible passage systémique par voie oculaire, cette exposition systémique au bimatoprost reste faible et sans pertinence clinique, aussi bien chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes. Compte tenu de l'absence d'accumulation du bimatoprost dans le sang, le profil de sécurité serait comparable chez les patients âgés et les patients jeunes.

Timolol

Le pic des concentrations en timolol 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 soumis à un traitement chirurgical de la cataracte. Une partie de la dose passe dans la circulation générale et subit un métabolisme hépatique important. La demi-vie plasmatique du timolol est de l'ordre de 4 à 6 heures. Le timolol est partiellement métabolisé dans le foie, et excrété avec ses métabolites par les reins. Le taux de liaison du timolol aux protéines plasmatiques est faible.

5.3. Données de sécurité préclinique

Médicament BIMATOPROST/TIMOLOL VIATRIS 0,3 mg/mL + 5 mg/mL, collyre en solution

Les études de toxicité de bimatoprost/timolol en administration répétée par voie oculaire n'ont révélé aucun risque particulier pour l'Homme. Le profil de sécurité oculaire et systémique de chaque principe actif pris individuellement est bien établi.

Bimatoprost

Les données précliniques obtenues durant des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité, de cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Dans les études chez les rongeurs, des avortements spécifiques à l'espèce ont été observés pour des niveaux d'exposition systémique 33 à 97 fois supérieurs à ceux atteints chez l'Homme après instillation oculaire.

Chez le singe, l'administration quotidienne par voie ophtalmique de bimatoprost à des concentrations de 0,03 % pendant un an a entraîné une augmentation de la pigmentation de l'iris et des modifications périoculaires réversibles, dose-dépendantes, caractérisées par une prédominance des culs de sac supérieurs et/ou inférieurs et un élargissement de la fente palpébrale. Le processus d'augmentation de la pigmentation de l'iris semble être dû à une stimulation accrue de la production de mélanine dans les mélanocytes et non à une augmentation du nombre de mélanocytes. Il n'a pas été observé de modification fonctionnelle ou microscopique liée à ces effets périoculaires. Le mécanisme sous-jacent à ces effets périoculaires est inconnu.

Timolol

Les données précliniques obtenues à partir des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administrations répétées, de génotoxicité, de cancérogénèse et de toxicité de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de benzalkonium,
Chlorure de sodium,
Phosphate disodique heptahydraté,
Acide citrique monohydraté,
Acide chlorhydrique, ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH),
Eau purifiée

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Après première ouverture : 4 semaines.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon blanc en polyéthylène basse densité (PEBD) muni d'un embout compte-goutte blanc en PEBD et d'un bouchon d'inviolabilité bleu foncé en polyéthylène haute densité (PEHD).

Chaque flacon a un volume de remplissage de 3 mL.

Boîte contenant 1 ou 3 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

VIATRIS SANTE
1 RUE DE TURIN
69007 LYON

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

- 34009 301 076 8 3 : Flacon de 3 ml (PEBD). Boite de 1.
- 34009 301 076 9 0 : Flacon de 3 ml (PEBD). Boite de 3.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.