

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

Pr SANDOZ BRIMONIDINE / TIMOLOL

solution ophtalmique de tartrate de brimonidine et de timolol

Solution, tartrate de brimonidine à 0,2 % p/v et timolol à 0,5 % p/v (sous forme de maléate de timolol),
pour usage ophtalmique

Agoniste des récepteurs alpha-2-adrénergiques relativement sélectif et inhibiteur des récepteurs bêta-
adrénergiques
(code ATC : S01ED51)

Sandoz Canada Inc.
110 rue de Lauzon
Boucherville, QC, Canada
J4B 1E6

Date d'approbation initiale :12
octobre 2011

Date de révision :
25 août 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 273707

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

2 CONTRE-INDICATIONS	08/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil Cardiovasculaire	08/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conduite de véhicules et utilisation de machines	08/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire	08/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle	08/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations péri-opératoires	08/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire	08/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité et résistance	08/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS.....	5
1.1 Enfants.....	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.4 Administration	6
4.5 Dose omise	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Femmes enceintes	12

7.1.2	Femmes qui allaitent.....	12
7.1.3	Enfants.....	12
7.1.4	Personnes âgées	12
8	EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1	Aperçu des effets indésirables	12
8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	13
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques ...	14
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire: données hématologique, données biochimiques et autres données quantitatives	14
8.5	Effets indésirables observées après la commercialisation	15
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	17
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	17
9.3	Interactions médicament-comportement	17
9.4	Interactions médicament-médicament	17
9.5	Interactions médicament-aliment.....	19
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	19
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	19
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	20
10.1	Mode d'action	20
10.2	Pharmacodynamie.....	20
10.3	Pharmacocinétique.....	21
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	23
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	23
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES.....	24
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	24
14	ESSAIS CLINIQUES	26
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	26
	Maîtrise de la pression intraoculaire.....	26
15	MICROBIOLOGIE	30
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	31
17	MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN	34

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Sandoz Brimonidine / Timolol (solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2% et timolol à 0.5% sous forme de maléate de timolol) est indiqué pour :

- maîtriser la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert chronique ou d'hypertension oculaire et qui ne sont pas suffisamment sensibles à la monothérapie visant à réduire la pression intraoculaire ET lorsque l'utilisation de Sandoz Brimonidine / Timolol est considérée comme appropriée;
- réduire la fluctuation à long terme de la PIO. En plus de maîtriser la PIO, Sandoz Brimonidine / Timolol diminue la variabilité à long terme, ou la fluctuation, de la PIO. Ensemble, la diminution de la PIO et la réduction des fluctuations de la PIO devraient ralentir la progression de la perte du champ visuel chez les patients atteints de glaucome.

1.1 Enfants

Enfants (moins de 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (65 ans ou plus) : En se fondant sur les données probantes recueillies lors d'études cliniques et d'expérimentations, l'utilisation chez la personne âgée n'est associée à aucune différence sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité du produit. À utiliser selon les indications chez l'adulte.

2 CONTRE-INDICATIONS

REMARQUE : Sandoz Brimonidine/Timolol est une association de tartrate de brimonidine à 0,2 % et de timolol à 0,5 % sous forme de maléate de timolol. Lorsque Sandoz Brimonidine/Timolol est prescrit, il faut consulter les monographies de produit pertinentes du tartrate de brimonidine et du maléate de timolol.

- Sandoz Brimonidine/Timolol est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au tartrate de brimonidine, au maléate de timolol, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Les patients atteints d'une maladie réactive des voies respiratoires, y compris d'asthme ou ayant des antécédents d'asthme ou de maladie pulmonaire obstructive chronique grave.
- Les patients atteints de bradycardie sinusale, de maladie du sinus, de bloc sino-auriculaire, de bloc atrio-ventriculaire de deuxième ou de troisième degré non corrigé par un stimulateur cardiaque, d'insuffisance cardiaque manifeste ou de choc cardiogénique.
- Patients qui reçoivent un traitement aux inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO)

- Les nouveau-nés et les nourrissons (les enfants de moins de 2 ans). Voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation, Tartrate de brimonidine](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Patients diabétiques : Les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets à l'hypoglycémie spontanée ou chez les patients diabétiques (en particulier ceux atteints de diabète instable) qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémifiants par voie orale. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#), pour connaître les facteurs à prendre en compte pendant l'administration du médicament à cette population de patients.
- Il faut conseiller au patient qui doit subir une intervention chirurgicale oculaire ou qui présente un quelconque trouble oculaire de demander immédiatement à son médecin s'il peut continuer d'utiliser le flacon actuel.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose recommandée est d'une goutte de Sandoz Brimonidine / Timolol dans l'oeil ou dans les yeux atteints, deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle.

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

4.4 Administration

Comme c'est le cas de toutes les gouttes ophtalmiques, on recommande de compresser le sac lacrymal au niveau du canthus interne (point d'occlusion) pendant une minute, afin de réduire une éventuelle absorption générale. Ceci doit être fait immédiatement après l'instillation de chaque goutte.

Si l'on utilise plus d'un médicament ophtalmique topique, il faut attendre au moins 10 minutes entre l'administration de chaque produit.

Le chlorure de benzalkonium, agent de conservation contenu dans tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 %, peut être absorbé par les lentilles cornéennes souples (hydrophiles) et entraîner leur jaunissement. Les patients doivent attendre au moins 15 minutes après l'instillation de tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % avant d'insérer leurs lentilles cornéennes souples.

Les patients doivent éviter que l'embout du contenant entre en contact avec l'oeil ou les structures avoisinantes, afin d'éviter les traumatismes oculaires et la contamination de la solution. En cas de manipulation incorrecte, les solutions ophtalmiques peuvent être contaminées par des bactéries communes responsables d'infection oculaire. L'utilisation de solutions contaminées peut causer des lésions oculaires graves et une perte consécutive de la vue.

4.5 Dose omise

La dose omise doit être administrée aussitôt que possible. La dose suivante doit être administrée selon l'horaire habituel.

5 SURDOSAGE

Il n'existe que peu de données sur le surdosage chez l'humain lié à l'utilisation de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine et de maléate de timolol. Des cas de bradycardie ont été signalés lors de l'utilisation d'une dose supérieure aux recommandations. En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et viser le soutien; il convient d'assurer la non obstruction des voies respiratoires.

On a signalé des cas de surdosage accidentel de solution ophtalmique à base de maléate de timolol entraînant des effets généraux semblables à ceux observés après l'administration par voie générale de bêta-bloquants, tels que étourdissements, céphalée, essoufflement, bradycardie, bronchospasme et arrêt cardiaque.

Il y a très peu d'information sur l'ingestion accidentelle de brimonidine chez les adultes. Le seul événement indésirable signalé à ce jour était l'hypotension.

Le traitement d'un surdosage par ingestion comprend un traitement de soutien et des symptômes, la fonction respiratoire doit être maintenue. Le lavage gastrique doit être envisagé au cours des premières heures suivant le surdosage.

Une étude menée auprès de patients atteints d'insuffisance rénale a montré que le maléate de timolol n'est pas facilement dialysable.

Des mesures thérapeutiques particulières pour le traitement d'un surdosage par maléate de timolol sont reproduites ci-dessous afin de faciliter leur consultation.

Lavage gastrique : En cas d'ingestion.

Bradycardie symptomatique : Administrer du sulfate d'atropine par voie intraveineuse à raison de 0,25 à 2 mg pour provoquer un blocage vagal. Si la bradycardie persiste, administrer avec prudence du chlorhydrate d'isoprotérénol par voie intraveineuse. Pour les cas réfractaires, on peut envisager un stimulateur cardiaque transveineux.

Hypotension : Utiliser un traitement médicamenteux vasopresseur et sympathomimétique, comme la dopamine, la dobutamine ou le levartérénol. Pour les cas réfractaires, l'administration de chlorhydrate de glucagon se serait révélée bénéfique.

Bronchospasme : Administrer du chlorhydrate d'isoprotérénol. Un traitement additionnel par l'aminophylline peut être envisagé.

Insuffisance cardiaque aiguë : On recommande de commencer immédiatement le traitement habituel à base d'un dérivé digitalique, de diurétiques et d'oxygène. Dans les cas réfractaires, l'administration

d'aminophylline par voie intraveineuse est recommandée. Ce traitement peut être suivi par l'administration de chlorhydrate de glucagon qui s'est révélé bénéfique.

Bloc cardiaque (deuxième ou troisième degré) : Administrer du chlorhydrate d'isoprotérénol ou implanter un stimulateur cardiaque transveineux.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, y compris en cas d'ingestion orale accidentelle, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1– Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Ophtalmique	Solution de tartrate de brimonidine à 0,2 % p/v et de timolol à 0,5 % p/v sous forme de maléate de timolol	Contient du chlorure de benzalkonium à 0,005 % p/v comme agent de conservation, du Phosphate de sodium dibasique heptahydraté, du phosphate de sodium monobasique monohydraté et de l'eau purifiée. De l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

Description

Sandoz Brimonidine / Timolol est une solution stérile et est présenté en flacons compte-gouttes en plastique blancs et opaques qui contiennent : 5 mL ou 10 mL.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

REMARQUE : Sandoz Brimonidine/Timolol est une association de tartrate de brimonidine 0,2 % et de timolol 0,5 %, sous forme de maléate de timolol. Lorsque Sandoz Brimonidine / Timolol est prescrit, il faut consulter les monographies pertinentes du tartrate de brimonidine et du maléate de timolol.

POUR USAGE OPHTALMIQUE TOPIQUE SEULEMENT

Si des signes d'hypersensibilité ou de réactions graves se manifestent, cesser l'utilisation de cette préparation.

Comme de nombreux médicaments ophtalmiques topiques, les substances actives que contient le tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % (tartrate de brimonidine et timolol) sont dans certains cas absorbées par l'organisme. Par conséquent, l'administration topique de tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % peut causer les mêmes effets indésirables associés à l'administration de bêta-bloquants généraux. Par exemple, des cas de réactions respiratoires et cardiaques graves, y compris la mort causée par un bronchospasme chez des asthmatiques, et, rarement, la mort causée par une insuffisance cardiaque, ont été signalées après l'administration de maléate de timolol par voie générale ou ophtalmique. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Appareil Cardiovasculaire

En raison de la présence de maléate de timolol, l'insuffisance cardiaque doit être suffisamment maîtrisée avant de commencer un traitement à Sandoz Brimonidine / Timolol. Chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque grave, de maladie coronarienne ou d'angor de Prinzmetal, il convient de surveiller les signes d'insuffisance cardiaque et de vérifier la fréquence du pouls.

En raison de l'effet négatif sur le temps de conduction, les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients atteints d'un bloc cardiaque de premier degré.

La prudence est de mise lorsqu'on traite des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire grave.

Le médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cérébrale ou coronaire, du syndrome de Raynaud, d'hypotension orthostatique ou de *thromboangéite oblitérante*.

En raison des effets potentiels des bêta-bloquants sur la tension artérielle et le pouls, ces médicaments doivent être utilisés avec prudence chez des patients atteints d'une insuffisance vasculaire cérébrale. Si des signes ou des symptômes évoquant une diminution du débit sanguin cérébral se manifestent après l'instauration d'un traitement par Sandoz Brimonidine / Timolol, un autre traitement doit être envisagé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Comme d'autres médicaments similaires, Sandoz Brimonidine / Timolol peut causer de la fatigue ou une somnolence chez certains patients. Les patients qui entreprennent des activités dangereuses doivent être avertis du risque de baisse de la vigilance. Sandoz Brimonidine / Timolol peut entraîner une vision floue ou une perturbation de la vue au moment de l'application. Le patient doit attendre la disparition de ces symptômes avant de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie.

Système Endocrinien/métabolisme

Les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets à l'hypoglycémie

spontanée ou chez les patients diabétiques (en particulier ceux atteints de diabète instable) qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémisants par voie orale. Les bêta-bloquants peuvent masquer les signes et les symptômes d'une hypoglycémie aiguë.

Les bêta-bloquants peuvent également masquer certains signes cliniques de l'hyperthyroïdie (p. ex. la tachycardie). Les patients chez qui l'on soupçonne une thyrotoxicose doivent faire l'objet d'une attention particulière afin que la prise du bêta-bloquant ne soit pas interrompue brusquement, ce qui pourrait déclencher une crise thyrotoxisique.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique; il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise le médicament chez ces patients.

Surveillance et examens de laboratoire

Les patients qui reçoivent des médicaments pour réduire la pression intraoculaire doivent faire vérifier leur pression intraoculaire périodiquement.

Dans les essais cliniques, des résultats anormaux aux épreuves de fonction hépatique ont été observés. Voir [8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#).

Appareil locomoteur

On a rapporté que les bêta-bloquants pouvaient aggraver la faiblesse musculaire associée à certains symptômes myasthéniques (p. ex., diplopie, ptose et faiblesse générale). On a également noté, quoique rarement, que le maléate de timolol augmentait la faiblesse musculaire chez certains patients atteints de myasthénie grave ou de symptômes myasthéniques.

Fonction visuelle

Sandoz Brimonidine / Timolol ne doit pas être utilisé seul dans le traitement du glaucome à angle fermé aigu.

On a signalé des cas de décollement choroïdien consécutif à des interventions de filtration suivies de traitements visant à diminuer la production de l'humeur aqueuse (p. ex., maléate de timolol, acétazolamide). Pour traiter les yeux atteints de décollement choroïdien chronique ou récurrent, il faut arrêter toute forme de traitement visant à diminuer la production d'humeur aqueuse et agir vigoureusement sur l'inflammation endogène.

On a signalé des cas de kératite bactérienne associée à l'utilisation de flacon multidose de produits ophtalmiques topiques. Ces flacons avaient été contaminés par inadvertance par des patients qui, dans la plupart des cas, présentaient une affection concomitante de la cornée ou une rupture de la surface épithéliale de l'oeil.

| Troubles cornéennes : Les bêta-bloquants ophtalmologiques peuvent provoquer une sécheresse

oculaire. La prudence est de rigueur lors du traitement de patients souffrant de troubles cornéennes.

Considérations péri-opératoires

Les avis sont partagés sur la nécessité ou le bien-fondé d'interrompre un traitement par les bêtabloquants avant une intervention chirurgicale importante. S'il y a lieu pendant la chirurgie, les effets des bêta-bloquants peuvent être inversés par des doses suffisantes d'agonistes tels que l'isoprotérénol, la dopamine, la dobutamine ou le levartérénol.

Les bêta-bloquants ophtalmologiques peuvent affaiblir une tachycardie compensatoire et augmenter le risque d'hypotension lors de l'utilisation concomitante avec des anesthésiques. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient utilise Sandoz Brimonidine / Timolol.

Fonctions mentale et psychique

Sandoz Brimonidine / Timolol devrait être utilisé avec prudence chez les patients atteints de dépression.

Fonction rénale

Tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale; il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise le médicament chez ces patients.

Appareil respiratoire

Il faut en général s'abstenir d'administrer des produits contenant des bêta-bloquants, y compris Tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 %, à des patients atteints d'une maladie respiratoire obstructive chronique d'une gravité légère ou modérée; cependant, s'il est nécessaire d'utiliser tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % chez ces patients, il faut l'utiliser avec prudence.

Sensibilité et résistance

En raison de la présence de tartrate de brimonidine, Tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une hypersensibilité connue à d'autres agonistes des récepteurs alpha-adrénergiques.

Des cas de réactions d'hypersensibilité oculaire retardée ont été signalés lors de l'utilisation d'une solution ophtalmique contenant du tartrate de brimonidine à 0,2 %, avec parfois une augmentation simultanée de la pression intraoculaire.

Durant la prise de bêta-bloquants, les patients ayant des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique grave à divers allergènes peuvent présenter des réactions plus prononcées à la suite de contacts répétés, qu'ils soient accidentels, diagnostiques ou thérapeutiques. De plus, il est possible que ces patients ne répondent pas aux doses habituelles d'épinéphrine utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques, car le maléate de timolol peut atténuer l'effet bêta-stimulant de l'épinéphrine. Dans ces cas, il faut envisager l'utilisation d'autres traitements que l'épinéphrine.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune étude valable et bien contrôlée portant sur l'administration de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine 0,2 % / timolol sous forme de maléate de timolol 0,5 % chez la femme enceinte. Comme les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse de l'humain au médicament, Sandoz Brimonidine / Timolol ne devrait pas être administré durant la grossesse à moins que les bienfaits possibles pour la mère l'emportent sur le risque potentiel pour le fœtus.

Au cours des études cliniques, on n'a signalé aucun cas d'exposition au médicament pendant la grossesse.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Le maléate de timolol a été détecté dans le lait maternel après l'administration du médicament par voie orale et ophtalmique. On ignore si le tartrate de brimonidine est excrété dans le lait maternel, mais dans les études réalisées chez les animaux, on a décelé le produit dans le lait des animaux. En raison des effets indésirables graves potentiels du maléate de timolol ou du tartrate de brimonidine chez le nourrisson allaité, il faut décider s'il vaut mieux cesser l'allaitement ou interrompre le traitement, selon l'importance du médicament pour la mère.

7.1.3 Enfants

Enfants (moins de 18 ans) : Actuellement, l'utilisation de Sandoz Brimonidine / Timolol n'est pas recommandée chez l'enfant. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (65 ans ou plus) : En se fondant sur les données probantes recueillies lors d'études cliniques et d'expérimentations, l'utilisation chez la personne âgée n'est associée à aucune différence sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité du produit. À utiliser selon les indications chez l'adulte.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

En se basant sur des données cliniques recueillies durant 12 mois, les effets indésirables les plus souvent signalés étaient l'hyperémie conjonctivale (environ 15 % des patients) et une sensation de brûlure dans l'œil (environ 11 % des patients). La plupart des cas étaient bénins et ils ont entraîné des taux d'abandon de seulement 3,4 % et de 0,5 %, respectivement.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Dans le cadre d'études cliniques, la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine 0,2 % / timolol sous forme de maléate de timolol 0,5 % s'est révélé sûr et bien toléré, avec un profil d'innocuité acceptable. Aucun effet indésirable uniquement causé par l'association médicamenteuse n'a été observé. Tous les effets indésirables avaient déjà été rapportés lors d'études cliniques sur la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % et de timolol à 0,5 % sous forme de maléate de timolol, mais à des fréquences différentes.

Dans deux études cliniques incluant 385 patients traités au tartrate de brimonidine / maléate de timolol pendant une période allant jusqu'à 12 mois, les réactions indésirables liées au traitement (analyse regroupée) et signalées chez 1 % des patients ou plus ont été relevées et sont présentées ci-dessous dans le Tableau 2.

Tableau 2 – Réactions indésirables liées au traitement de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine 0,2 % / timolol sous forme de maléate de timolol 0,5 % survenus chez 1 % des patients ou plus

	Traitement d'association n = 385	Tartrate de brimonidine n = 382	Maléate de timolol n = 392
Troubles généraux et atteintes au site d'administration			
asthénie	8 (2,1 %)	16 (4,2 %)	3 (0,8 %)
Troubles gastro-intestinales			
sécheresse de la bouche	8 (2.1%)	35 (9.2%) ^a	2 (0.5%)
Troubles du système nerveux			
somnolence	6 (1.6%)	14 (3.7%)	2 (0.5%)
céphalée	4 (1.0%)	13 (3.4%) ^a	4 (1.0%)

	Traitement d'association n = 385	Tartrate de brimonidine n = 382	Maléate de timolol n = 392
Troubles oculaires			
hyperémie conjonctivale	56 (14.5%)	87 (22.8%) ^a	29 (7.4%) ^b
sensation de brûlure dans l'oeil	42 (10.9%)	28 (7.3%)	53 (13.5%)
sensation de piquûre dans l'oeil	24 (6.2%)	11 (2.9%) ^b	26 (6.6%)
prurit oculaire	21 (5.5%)	42 (11.0%) ^a	11 (2.8%)
conjonctivite allergique	20 (5.2%)	36 (9.4%) ^a	1 (0.3%) ^b
follicule conjonctival	19 (4.9%)	35 (9.2%) ^a	7 (1.8%) ^b
trouble visuel (vision floue)	14 (3.6%)	16 (4.2%)	12 (3.1%)
épiphora	12 (3.1%)	19 (5.0%)	5 (1.3%)
sécheresse oculaire	12 (3.1%)	13 (3.4%)	4 (1.0%) ^b
kératite ponctuée superficielle	12 (3.1%)	5 (1.3%)	4 (1.0%) ^b
érythème de la paupière	11 (2.9%)	12 (3.1%)	4 (1.0%)
blépharite	11 (2.9%)	11 (2.9%)	2 (0.5%) ^b
écoulement oculaire	10 (2.6%)	7 (1.8%)	3 (0.8%) ^b
oedème de la paupière	10 (2.6%)	6 (1.6%)	2 (0.5%) ^b
érosion de la cornée	10 (2.6%)	5 (1.3%)	11 (2.8%)
douleur oculaire	6 (1.6%)	10 (2.6%)	6 (1.5%)
irritation oculaire	6 (1.6%)	3 (0.8%)	5 (1.3%)
sensation de corps étranger	5 (1.3%)	17 (4.5%) ^a	7 (1.8%)
prurit des paupières	4 (1.0%)	3 (0.8%)	0 (0.0%)
Troubles psychiatriques			
dépression	4 (1.0%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)
Troubles vasculaires			
hypertension	4 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
^a La fréquence des effets indésirables était nettement plus faible avec le traitement par l'association médicamenteuse qu'avec la monothérapie ($p < 0,05$)			
^b La fréquence des effets indésirables était nettement plus élevée avec le traitement par l'association médicamenteuse qu'avec la monothérapie ($p < 0,05$)			

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Troubles cardiaques : insuffisance cardiaque congestive, palpitation

Troubles oculaires : diminution de l'acuité visuelle, oedème conjonctival, follicule conjonctival, blépharite allergique, conjonctivite, corps flottants du vitré, asthénopie, photophobie, hypertrophie papillaire, douleur de la paupière, blanchissement de la conjonctive, oedème de la cornée, infiltrats cornéens, décollement du vitré

Troubles gastro-intestinales : altération du goût, diarrhée, nausée

Troubles du système nerveux : étourdissements, syncope

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales : rhinite, sécheresse nasale

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané: dermatite de contact allergique

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire: données hématologique, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'études cliniques

Courant : résultats anormaux aux épreuves de fonction hépatique

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants liés à l'utilisation de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine / maléate de timolol en pratique clinique ont été signalés après la commercialisation du produit. Puisque les signalements sont volontaires et proviennent d'une population de taille inconnue, il est impossible d'en estimer la fréquence.

Troubles cardiaques : bradycardie

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : érythème facial

Les effets indésirables additionnels suivants ont été signalés en présence d'un des composants et peuvent être des réactions indésirables potentielles attribuables à la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine / maléate de timolol :

Tartrate de brimonidine :

Les effets indésirables signalés chez au moins 1 % et moins de 8 % des patients traités par du tartrate de brimonidine en solution ophtalmique de 0,2 % étaient les suivants : étourdissements, symptômes des voies respiratoires supérieures, symptômes gastro-intestinaux, goût anormal, sécheresse nasale, photophobie, larmoiement, oedème conjonctival, blanchiment de la conjonctive, papille conjonctivale et vision anormale, tachycardie, hypersensibilité, réaction cutanée (y compris l'érythème, l'oedème du visage, le prurit, le rash et la vasodilatation).

Lors d'une étude de phase 3 de 3 mois auprès d'enfants de 2 à 7 ans atteints de glaucome insuffisamment maîtrisé par des bêta-bloquants, une prévalence élevée de somnolence (55 %) a été signalée lorsque du tartrate de brimonidine en solution ophtalmique de 0,2 % était utilisé comme traitement d'appoint. Chez 8 % des enfants, le symptôme était grave et il a mené à la cessation du traitement chez 13 % d'entre eux. L'incidence de la somnolence diminuait avec l'âge, atteignant sa valeur minimale dans le groupe des enfants de 7 ans (25 %). Le poids avait une plus grande incidence sur la survenue du symptôme, qui se manifestait plus fréquemment chez les enfants de ≤ 20 kg (63 %) que chez ceux de > 20 kg (25 %).

Il n'existe aucune étude sur l'innocuité et l'efficacité d'une solution ophtalmique de tartrate de brimonidine chez les enfants de moins de deux ans. Lors de la surveillance effectuée après la commercialisation du produit, des cas de somnolence, de léthargie, d'hypotonie, d'hypothermie, de bradycardie, d'hypotension, d'apnée, de dépression respiratoire, de pâleur et de coma ont été signalés chez des nouveau-nés, des nourrissons et des enfants auxquels de la brimonidine avait été administrée ou qui en avait consommé accidentellement.

Pour obtenir de plus amples renseignements, consulter la monographie de produit du tartrate de brimonidine.

Maléate de timolol :

Les effets indésirables signalés en présence de maléate de timolol étaient les suivants :

Trouble cardiaques: déclenchement ou aggravation de certains troubles cardiovasculaires, pulmonaires ou autres, probablement liés aux effets généraux du blocage des récepteurs bêtaadrénergiques (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)), tels que bradycardie, arythmie, bloc cardiaque, bloc auriculo-ventriculaire, accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, palpitations, douleur thoracique, arrêt cardiaque, oedème, insuffisance cardiaque congestive, défaillance cardiaque, oedème pulmonaire, aggravation de l'angine de poitrine

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : acouphène

Troubles oculaires : diminution de la sensibilité de la cornée, troubles de la vision, y compris des troubles de la réfraction (dus, dans certains cas, à l'interruption d'un traitement miotique), diplopie, ptose, décollement choroïdien suivant une filtration, altérations réfractives, conjonctivite, blépharite, kératite, vision trouble

Troubles gastro-intestinaux : nausée, diarrhée, dyspepsie, douleur abdominale, dysgueusie, vomissement, bouche sèche

Troubles généraux et atteintes au site d'administration : fatigue

Troubles du système immunitaire : signes et symptômes de réactions allergiques, y compris anaphylaxie, angiooedème, éruption localisé et éruption généralisé, prurit, urticaire, lupus érythémateux disséminé, hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition : symptômes masqués d'hypoglycémie chez les diabétiques insulino-dépendants

Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif : myalgie

Troubles du système nerveux : aggravation des signes et des symptômes de myasthénie grave, paresthésie, syncope, accident cérébrovasculaire, ischémie cérébrale, sensation vertigineuse et céphalée

Troubles psychiatriques : insomnie, perte de mémoire, cauchemars, dépression

Troubles du système reproducteur et troubles mammaires : diminution de la libido; maladie de La Peyronie, dysfonction sexuelle

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : bronchospasme (en particulier chez les patients présentant une maladie bronchospasmodique préexistante), insuffisance respiratoire, dyspnée, toux, infection des voies respiratoires supérieures

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : alopecie, éruption psoriasiforme ou exacerbation d'un psoriasis, éruption cutanée

Troubles vasculaires : claudication; mains et pieds froids; hypotension : syndrome de Raynaud

Relation causale inconnue : Les effets indésirables suivants ont été rapportés, mais aucune relation causale avec le traitement par le maléate de timolol n'a été établie : oedème maculaire cystoïde chez l'aphaque, congestion nasale, anorexie, effets sur le système nerveux central (SNC) (p. ex., modifications du comportement y compris confusion, hallucinations, anxiété, désorientation, nervosité, somnolence et autres troubles psychiques), hypertension, fibrose rétropéritonéale, pseudopemphigus.

Maléate de timolol (formulation par voie générale) :

Les effets indésirables signalés lors de l'utilisation clinique du maléate de timolol par voie orale peuvent être considérés comme des effets indésirables potentiels du maléate de timolol ophtalmique.

Les modifications cliniquement importantes des paramètres de laboratoire ont rarement été associées à l'administration de maléate de timolol par voie générale. De légères augmentations d'azote uréique sanguin, de potassium sérique, d'acide urique sérique et des triglycérides, ainsi que de légères diminutions d'hémoglobine, d'hématocrite et de cholestérol des HDL sont survenues, mais celles-ci n'étaient ni progressives ni associées à des signes cliniques.

Pour obtenir de plus amples renseignements, consulter la monographie de produit du maléate de timolol.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La solution ophtalmic de tartrate de brimonidine / maléate de timolol n'a fait l'objet d'aucune étude portant sur les interactions médicamenteuses.

9.3 Interactions médicament-comportement

Bien que le tartrate de brimonidine / maléate de timolol n'ait pas fait l'objet d'études portant spécifiquement sur les interactions médicamenteuses, il faut envisager la possibilité d'un effet additif ou synergique avec les dépresseurs du SNC comme l'alcool.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 3 – Résumé de l'effet des médicaments concomitants sur l'exposition à la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine / maléate de timolol

Médicament concomitant	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Bêta-bloquants	T	Effet additif possible du blocage des récepteurs bêtaadrénergiques sur la pression intraoculaire et sur l'organisme en général	L'utilisation concomitante de deux bêta-bloquants topiques n'est pas recommandée.

Antihypertenseurs / glucosides cardiotoniques (inhibiteurs calciques par voie orale, antiarythmiques [y compris l'amiodarone], glucosides digitaliques, agents parasympho- mimétiques, guanéthidine ou autres antihypertenseurs)	T	Un effet additif causant une hypotension ou une bradycardie marquée est possible.	Aucun ajustement particulier de la posologie n'est recommandé.
Dépresseurs du SNC (alcool, barbituriques, opiacés, sédatifs ou anesthésiques)	T	Possibilité d'un effet additif ou potentialisateur	Les effets potentiels doivent être pris en compte.
Antidépresseurs tricycliques	T	On a rapporté que les Antidépresseurs tricycliques atténuent l'effet hypotensif de la clonidine à action générale. On ignore si l'utilisation simultanée de ces agents et de tartrate de brimonidine / maléate de timolol peut interférer avec la diminution de la PIO.	Il n'existe aucune donnée sur le taux de catécholamines circulantes après l'instillation du tartrate de brimonidine / maléate de timolol. Toutefois, la prudence est de mise dans le cas des patients qui prennent des antidépresseurs tricycliques, lesquels peuvent influencer sur le métabolisme et sur la captation des amines circulantes.
Légende : T = théorique			

Tableau 4 – Résumé de l'effet des médicaments concomitants sur l'exposition au maléate de timolol

Médicament concomitant	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Clonidine	T	Les bêta-bloquants administrés par voie orale peuvent exacerber l'hypertension de rebond qui peut suivre l'arrêt du traitement par la clonidine.	Aucun cas d'exacerbation de l'hypertension de rebond n'a été signalé avec la solution ophtalmique de maléate de timolol.
Épinéphrine	T	Mydriase	Aucun ajustement particulier de la posologie n'est recommandé.
Quinidine	T	Potentialisation du blocage systémique des récepteurs bêtaadrénergiques (p. ex., diminution du rythme cardiaque)	L'administration concomitante du tartrate de brimonidine / maléate de timolol et de quinidine peut inhiber le métabolisme du maléate de timolol par l'iso-enzyme CYP2D6 du cytochrome P450.
Légende : T = théorique			

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La solution ophtalmique tartrate de brimonidine 0,2 % / timolol sous forme de maléate de timolol 0,5 % baisse la PIO en diminuant la production d'humeur aqueuse et en augmentant l'écoulement uvéoscléral.

Sandoz Brimonidine / Timolol est un traitement d'association composé de tartrate de brimonidine et de maléate de timolol. Chacune de ces composantes est utilisée séparément pour traiter la PIO chez l'humain.

Le tartrate de brimonidine est un stimulant des récepteurs alpha-adrénergiques relativement sélectif. Il exerce un effet préférentiel, environ 1 000 fois plus important sur les récepteurs alpha-2 adrénergiques que sur les récepteurs alpha-1 adrénergiques selon les tests de fixation aux radioligands et les tests fonctionnels. Cette sélectivité entraîne l'absence de vasoconstriction dans les microvaisseaux associés aux xénogreffes de rétine humaine.

Des études fluorophotométriques menées chez les animaux et les humains montrent que le tartrate de brimonidine a un double mécanisme d'action. Le tartrate de brimonidine réduit la PIO en diminuant la production d'humeur aqueuse et en augmentant l'écoulement uvéoscléral.

Le maléate de timolol est un inhibiteur non sélectif des récepteurs bêta-adrénergiques qui se lie de façon réversible à une partie de la membrane cellulaire, le récepteur bêta-adrénergique, et inhibe ainsi la réponse biologique qui se produit habituellement lorsque le récepteur est activé. Cet antagonisme compétitif spécifique inhibe la stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques par les catécholamines de source endogène ou exogène, lesquelles ont une activité bêta-adrénergique stimulante. Pour inverser ce blocage, il suffit d'augmenter la concentration de l'agoniste, ce qui rétablira la réponse biologique habituelle.

Le mode d'action précis du maléate de timolol dans la baisse de la pression intraoculaire n'est pas clairement établi pour le moment, mais un test à la fluorescéine et des études tonographiques montrent que son action prédominante pourrait être liée à une diminution de la production d'humeur aqueuse.

Le tartrate de brimonidine et le maléate de timolol agissent rapidement; l'effet hypotensif oculaire maximal survient environ deux heures après l'administration de tartrate de brimonidine et une à deux heures après l'instillation de maléate de timolol. La durée de l'effet est de 12 heures ou plus dans le cas du tartrate de brimonidine et de 24 heures pour le maléate de timolol.

10.2 Pharmacodynamie

L'administration topique de la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % diminue la PIO en exerçant un effet minimal sur les paramètres cardiovasculaires. Le tartrate de brimonidine à 0,2 % n'a aucun effet sur la fonction pulmonaire ou sur la tachycardie à l'effort. Les effets cardiovasculaires du tartrate de brimonidine à 0,2 % durant l'exercice chez des volontaires en bonne santé étaient limités à une légère suppression de la pression artérielle systolique, cliniquement non significative, au cours de la période de récupération après une épreuve d'effort sur tapis roulant.

Le maléate de timolol est un inhibiteur non cardio-sélectif des récepteurs bêta-adrénergiques dont l'activité sympathicomimétique intrinsèque, l'activité dépressive directe sur le myocarde ou l'effet anesthésique local (activité stabilisatrice de la membrane) ne sont pas significatifs.

L'élévation de la PIO représente un facteur de risque important de la perte de champ visuel glaucomateux. Plus la PIO est élevée, plus le risque de lésion du nerf optique et de perte de champ visuel est élevé. Les fluctuations de la PIO sont liées à l'évolution du glaucome, chaque hausse de 1 mm de la fluctuation de la PIO augmente jusqu'à 30 % les risques d'évolution de la perte de champ visuel. La solution ophtalmique de maléate de timolol à 0,5 %, un bêta-bloquant non sélectif, diminue la PIO en réduisant la production d'humeur aqueuse. La solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 %, un agoniste des récepteurs alpha-2-adrénergiques puissant et sélectif, diminue la PIO en réduisant la production d'humeur aqueuse et en augmentant l'écoulement uvéoscléral indépendant de la pression. Le tartrate de brimonidine / timolol sous forme de maléate de timolol est une association de tartrate de brimonidine à 0,2 % et de timolol à 0,5 % sous forme de maléate de timolol.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 5 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la brimonidine et du timolol chez des sujets en santé traités par la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine / maléate de timolol

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	t_½ (h)	SSC_{0-12 h} (ng·h/mL)
Brimonidine				
BID pendant 7 jours moyenne	0,0327	1,28	2,43	0,128
Timolol				
BID pendant 7 jours moyenne	0,406	2,42	7,32	2,92
Légende : BID = deux fois par jour				

Absorption

Les concentrations plasmatiques de tartrate de brimonidine et de maléate de timolol ont été déterminées chez 16 volontaires en bonne santé traités par une solution ophtalmique de tartrate de brimonidine 0,2 % / timolol sous forme de maléate de timolol 0,5 %, une solution ophtalmique de tartrate de brimonidine 0,2 % ou une solution ophtalmique de maléate de timolol USP 0,5 % administrés deux fois par jour pendant sept jours dans le cadre d'un essai croisé complet comprenant trois périodes. On n'a observé aucune différence statistiquement significative pour ce qui est de la SSC du tartrate de brimonidine et du maléate de timolol entre le tartrate de brimonidine / maléate de timolol et les monothérapies respectives. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max})

moyennes du tartrate de brimonidine dans les groupes traités au tartrate de brimonidine / maléate de timolol et au tartrate de brimonidine à 0,2 % étaient de $0,0327 \pm 0,0150$ (n = 15) et de $0,0347 \pm 0,0226$ ng/mL (n = 16), respectivement, ce qui ne révèle aucune différence apparente. Les C_{\max} moyennes du maléate de timolol dans les groupes traités au tartrate de brimonidine 0,2% / timolol sous forme de maléate 0,5% et au timolol USP 0,5 % étaient de $0,406 \pm 0,216$ (n = 15) et de $0,507 \pm 0,269$ ng/mL (n = 14), respectivement. Bien que la C_{\max} du maléate de timolol soit environ 20 % inférieure à celle obtenue avec le traitement par la solution de tartrate de brimonidine 0,2% / timolol sous forme de maléate de timolol 0,5%, la différence n'était pas significative sur le plan statistique ($p = 0,088$).

Une surveillance des taux de médicament a été menée au cours de deux études de phase III. Les concentrations plasmatiques du tartrate de brimonidine et du maléate de timolol dans le groupe recevant du tartrate de brimonidine / maléate de timolol deux fois par jour étaient de 15 à 49 % inférieures à celles obtenues avec les monothérapies respectives. Dans le cas du tartrate de brimonidine, la différence semble être due à la posologie biquotidienne de tartrate de brimonidine 0,2% / timolol sous forme de maléate de timolol 0,5% et à la posologie trois fois par jour de la solution ophthalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 %.

Les concentrations plasmatiques inférieures du maléate de timolol associées au tartrate de brimonidine 0,2% / timolol sous forme de maléate de timolol 0,5%, par rapport à celles du maléate de timolol à 0,5 %, semblent être liées à une absorption plus lente du maléate de timolol, laquelle peut être causée par une différence de concentrations de benzalkonium plutôt que par une interaction médicamenteuse (tartrate de brimonidine-maléate de timolol).

Administré par voie orale, le maléate de timolol est absorbé rapidement et presque entièrement (environ 90 % de biodisponibilité). La demi-vie apparente d'élimination du maléate de timolol dans le plasma est de 4 heures. La demi-vie demeure pratiquement inchangée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée.

Ces résultats sur l'absorption générale des médicaments topiques du tartrate de brimonidine / maléate de timolol par rapport aux monothérapies sont compatibles avec le profil d'innocuité favorable démontré par le traitement par le tartrate de brimonidine 0,2% / timolol sous forme de maléate de timolol 0,5% en comparaison du tartrate de brimonidine à 0,2 % administré 3 fois par jour et du maléate de timolol administré 2 fois par jour.

Métabolisme :

Le maléate de timolol est partiellement métabolisé par le foie, et le maléate de timolol et ses métabolites sont excrétés par les reins. Le maléate de timolol ne se fixe pas de façon importante aux protéines plasmatiques (environ 60 %). Après l'administration par voie orale, le maléate de timolol est soumis à un métabolisme de premier passage modéré (environ 50 %). Seule une petite quantité de médicament inchangé et ses métabolites se trouvent dans l'urine après l'administration par voie orale.

Élimination :

Chez l'humain, le tartrate de brimonidine est rapidement éliminé par un métabolisme général important; on n'observe aucune accumulation générale marquée du médicament après l'administration de doses répétées. Il est principalement métabolisé par le foie. Le médicament et ses métabolites sont principalement excrétés par l'urine. Environ 87 % d'une dose radioactive administrée par voie orale a été éliminée en moins de 120 heures, 74 % de la dose a été décelée dans l'urine dans les 96 premières heures.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Sandoz Brimonidine / Timolol (tartrate de brimonidine 0,2% / timolol sous forme de maléate de timolol doit être conservée à température ambiante (entre 15 et 25 °C). Garder à l'abri de la lumière. Jeter toute portion inutilisée 28 jours après la première utilisation.

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

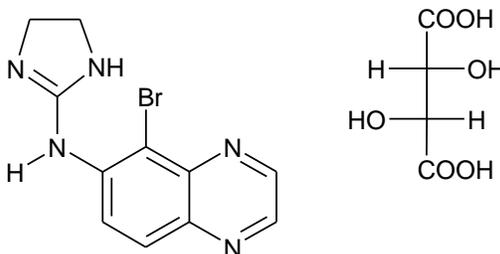
Tartrate de brimonidine

Nom propre : tartrate de brimonidine

Nom chimique : 5-Bromo-6-(2-imidazolin-2-ylamino) quinoxaline L-tartrate

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

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le tartrate de brimonidine est une poudre cristalline blanche à jaunâtre. Il est très soluble dans l'eau et insoluble dans presque tous les solvants organiques. Son point de fusion est de 208 à 212 °C et son pH dans l'eau est de 3,0 à 4,0.

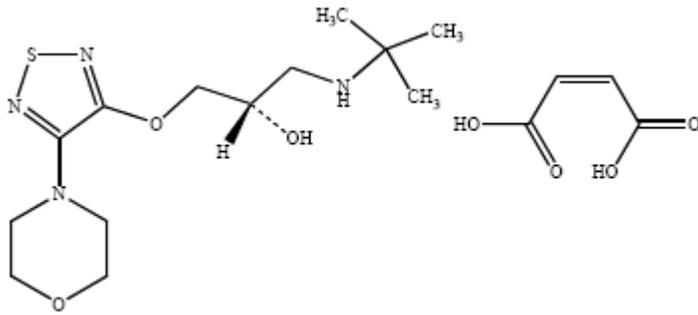
Maléate de timolol

Nom propre : maléate de timolol

Nom chimique : 2-Propanol, 1-(1,1-diméthyléthyl)amino-3-[[4-(4-morpholinyl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]-, (S)-, (Z)-2-butènedioate (1:1) (sel)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$
316,4 g/mol (base de timolol) et
432,50 g/mol (maléate de timolol)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le maléate de timolol est une poudre cristalline blanche ou blanc cassé, sans odeur ou presque sans odeur, soluble dans l'eau, le méthanol et l'éthanol. Le maléate de timolol est optiquement actif. Le pouvoir rotatoire spécifique varie de $-11,7^\circ$ à $-12,5^\circ$ ($\lambda = 405 \text{ nm}$). *Solution pour essai* : 50 mg par mL, dans 1,0 N d'acide chlorhydrique. Son point de fusion est de 199°C .

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Maîtrise de la pression intraoculaire

Tableau 6 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur la maîtrise de la pression intraoculaire

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Plage)	Sexe
190342-012T	À répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles et contrôlée (substance active)	Une goutte dans chaque oeil atteint. Tartrate de brimonidine / maléate de timolol : 2 fois par jour Maléate de timolol à 0,5 % : 2 fois par jour Tartrate de brimonidine à 0,2 % : 3 fois par jour Voie ophtalmique 12 mois	573 patients inscrits 192 195 186 (497 ont complété les 3 premiers mois; 407 ont complété les 12 mois)	62,8 ans (de 32 à 89 ans)	H : 43,3 % (248/573) F : 56,7 % (325/573)
190342-013T	À répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles et contrôlée (substance active)	Une goutte dans chaque oeil atteint. Tartrate de brimonidine / maléate de timolol : 2 fois par jour Maléate de timolol à 0,5 % : 2 fois par jour Tartrate de brimonidine à 0,2 % : 3 fois par jour Voie ophtalmique 12 mois	586 patients inscrits 193 197 196 (502 ont complété les 3 premiers mois; 426 ont complété les 12 mois)	62,4 ans (de 23 à 87 ans)	H : 46,1 % (270/586) F : 53,9 % (316/586)

Trois études cliniques ont évalué l'innocuité et l'efficacité de du tartrate de brimonidine 0,2 % / timolol sous forme de maléate de timolol 0,5 % dans le traitement de patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire.

Une étude de phase 2 (n = 73) a été menée pour comparer l'innocuité, l'efficacité et la tolérabilité du tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % administré 2 fois par jour, du tartrate de brimonidine à 0,2 %, administré 3 fois par jour, et du maléate de timolol à 0,5 %, administré deux fois par jour, pendant 7 jours. L'étude a montré que le traitement de courte durée au tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % était bien toléré et que son profil d'innocuité était similaire à celui du maléate de timolol et du tartrate de brimonidine, ce traitement a également entraîné une diminution statistiquement significative et cliniquement

pertinente de la PIO allant jusqu'à 7,8 mm de Hg par rapport aux valeurs de départ chez les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire.

Deux études cliniques d'une durée de 12 mois (n = 1 159) ont comparé l'efficacité et l'innocuité de la solution ophtalmique du tartrate de brimonidine à 0,2 % et timolol à 0,5 % sous forme de maléate de timolol, administrée 2 fois par jour, à celles du tartrate de brimonidine à 0,2 %, administrée 3 fois par jour et du maléate de timolol à 0,5 %, administrée 2 fois par jour, chez les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire.

La population étudiée comprenait des adultes ayant un diagnostic d'hypertension oculaire, de glaucome à angle ouvert chronique, de glaucome à angle fermé chronique avec une iridotomie manifeste, un glaucome pseudoexfoliatif ou un glaucome pigmentaire. Les principaux critères d'admissibilité étaient une PIO matinale (de départ, heure 0), après une période sans traitement, située entre 22 mm de Hg et 34 mm de Hg dans chaque oeil, une asymétrie de la PIO inférieure à 5 mm de Hg entre les deux yeux et une acuité visuelle optimale après correction selon l'étude ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) équivalant à une cote sur l'échelle de Snellen de 20/100 ou plus pour chaque oeil.

Résultats de l'étude

Pendant la période de traitement de 12 mois, la diminution de la PIO la plus importante associée au traitement par du tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % administré 2 fois par jour a été obtenue pendant toute la journée et cet effet s'est maintenu pendant toute la durée de l'étude. De plus, l'analyse des données sur l'innocuité à long terme a montré que le tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % a un profil d'innocuité acceptable et que les effets indésirables étaient limités à ceux déjà signalés avec la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine 0,2 % à 0,2 % ou la solution ophtalmique de maléate de timolol à 0,5 %.

Les données sur l'efficacité (analyse regroupée) recueillies au cours des deux études cliniques de 12 mois sont présentées ci-dessous dans le tableau 7 :

Tableau 7– Résultats des études -012T et -013T sur la maîtrise de la pression intraoculaire

Paramètres d'évaluation principaux	Signification statistique du tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % comparé à celle du tartrate de brimonidine	Signification statistique du tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % comparé à celle du maléate de timolol
PIO moyenne (heures 0, 2, 7 et 9) aux semaines 2 et 6, aux mois 3, 6 et 9 (heures 0 et 2 seulement) et au mois 12; données regroupées des études 190342-012T et 190342-013T.	La PIO moyenne était nettement moindre avec le tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de 0,5 % qu'avec le tartrate de brimonidine, administrés 3 fois par jour, aux heures 0, 2,	La PIO moyenne était nettement moindre avec le tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de 0,5 % qu'avec le maléate de timolol aux heures 0, 2, 7 et 9 à toutes les visites de suivi ($p < 0,001$).

Paramètres d'évaluation principaux	Signification statistique du tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % comparé à celle du tartrate de brimonidine	Signification statistique du tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % comparé à celle du maléate de timolol
	7 et 9 à toutes les visites de suivi ($p \leq 0,018$) à l'exception de la 9e heure de la 2e semaine ($p = 0,093$).	

Des analyses additionnelles des données regroupées des études 190342-012T et 190342-013T ont montré que le tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de 0,5 % était plus efficace, sur le plan clinique et statistique, pour réduire la PIO et stabiliser les fluctuations de la PIO que le tartrate de brimonidine, administré 3 fois par jour, ou le maléate de timolol, administré 2 fois par jour.

Tableau 8 – Proportion de patients ayant une fluctuation quotidienne de l'écart-type de la PIO de moins de 3 mm de Hg et une PIO moyenne de moins de 18 mm de Hg (données regroupées des études 012T et 013T d'une durée de 12 mois)

Visite	Tartrate de brimonidine 0,2 %/maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % N = 384	Tartrate de brimonidine N = 381	Maléate de timolol N = 392	Tartrate de brimonidine 0,2 %/maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % c. la valeur p du brimonidine ^a	Tartrate de brimonidine 0,2 %/maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % c. la valeur p du timolol ^a
Semaine 2	64,5 %	28,8 %	45,6 %	< 0,001	< 0,001
Semaine 6	65,5 %	32,0 %	48,8 %	< 0,001	< 0,001
Mois 3	64,1 %	33,1 %	44,8 %	< 0,001	< 0,001
Mois 6	61,7 %	27,0 %	43,1 %	< 0,001	< 0,001
Mois 9	49,5 %	23,5 %	34,7 %	< 0,001	< 0,001
Mois 12	58,1 %	31,6%	41,2 %	< 0,001	< 0,001

REMARQUE : La fluctuation quotidienne correspond à l'écart-type au moment de la visite. Les patients inclus ont des données complètes pour la visite. La PIO moyenne est la PIO diurne moyenne pour la visite.
^a Valeur p pour la comparaison entre les groupes à chaque visite obtenue selon la méthode du khi carré.

Tableau 9 - Proportion de patients ayant une fluctuation d'une heure à l'autre de l'écart-type de la PIO de moins de 3 mm de Hg et une PIO moyenne de moins de 18 mm de Hg (données regroupées des études 012T et 013T d'une durée de 12 mois)

Visite	Tartrate de brimonidine 0,2 %/maléate de timolol sous forme de timolol	Tartrate de brimonidine N = 213	Maléate de timolol N = 327	Tartrate de brimonidine 0,2 %/ maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % c. au	Tartrate de brimonidine 0,2 %/ maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % c. au

	0,5 % N = 288			brimonidine^a	timolol^a
				valeur p	valeur p
Heure 0	145/288 (50,3 %)	32/213 (15,0 %)	112/325 (34,5 %)	< 0,001	< 0,001
Heure 2	215/279 (77,1 %)	107/211 (50,7 %)	156/321 (48,6 %)	< 0,001	< 0,001
Heure 7	177/281 (63,0 %)	70/207 (33,8 %)	160/322 (49,7 %)	< 0,001	0,001
Heure 9	180/278 (64,7 %)	121/204 (59,3 %)	161/315 (51,1 %)	0,223	< 0,001
REMARQUE : La fluctuation horaire correspond à l'écart-type à cette heure à chaque visite. Les patients inclus ont des données complètes pour chaque visite à l'heure dite. La PIO moyenne est la PIO moyenne à toutes les visites pour l'heure dite. ^a Valeur p pour la comparaison entre les groupes à chaque visite obtenue selon la méthode du khi carré.					

Au cours d'une analyse additionnelle d'un sous-groupe de patients recevant des bêta-bloquants généraux dans les études regroupées, la variation moyenne de la PIO par rapport aux valeurs de départ était nettement moindre ($p < 0,001$) avec le tartrate de brimonidine 0,2 %/ timolol sous forme de maléate de timolol 0,5 % qu'avec le tartrate de brimonidine administré 3 fois par jour ou le maléate de timolol administré 2 fois par jour. On n'a observé aucune différence significative sur le plan statistique au niveau de la diminution de la PIO entre les patients recevant des bêta-bloquants et ceux qui n'en recevaient pas dans le groupe traité par la solution ophtalmique de tartrate de brimonidine 0,2 %/ timolol sous forme de maléate de timolol 0,5 % (- 6,2 mm de Hg comparé à - 6,2 mm de Hg, $p = 0,920$) ou dans le groupe traité par le tartrate de brimonidine (- 3,7 mm de Hg comparé à - 4,1 mm de Hg, $p = 0,400$). Toutefois, les patients traités par le maléate de timolol qui recevaient en concomitance des bêta-bloquants généraux présentaient une diminution de la PIO nettement moindre que ceux qui ne prenaient pas de bêta-bloquants (- 3,8 mm de Hg comparé à - 4,9 mm de Hg, $p = 0,007$).

Une analyse additionnelle d'un sous-groupe de patients diabétiques et non diabétiques a aussi été réalisée sur les données regroupées. La variation moyenne par rapport à la PIO au début de l'étude chez les patients recevant le tartrate de brimonidine 0,2 %/ maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % était nettement moindre ($p < 0,001$) qu'avec le tartrate de brimonidine ou le maléate de timolol chez les patients diabétiques et non diabétiques. Après un traitement au tartrate de brimonidine 0,2 %/ maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 %, on n'a observé aucune différence statistiquement significative au niveau de la baisse de la PIO par rapport au début de l'étude chez les patients diabétiques en comparaison aux patients non diabétiques (- 5,9 mm de Hg comparé à - 6,3 mm de Hg, $p = 0,241$). Toutefois, avec le traitement par le tartrate de brimonidine, les patients diabétiques ont présenté une diminution nettement moindre de la PIO que les non diabétiques (- 3,3 mm de Hg comparé à - 4,2 mm de Hg, $p = 0,003$). De la même façon, après le traitement par le maléate de timolol, les patients diabétiques ont connu un effet nettement moindre que les non diabétiques (- 4,1 mm de Hg comparé à - 5,0 mm de Hg, $p = 0,004$).

Dans les études de phase III, le rythme cardiaque était mesuré avant l'étude, au début de celle-ci et à chaque visite à l'heure 0 (avant la dose) et à l'heure 2 (après la dose). Dans chaque étude, les diminutions moyennes légères, mais significatives sur le plan statistique, par rapport aux valeurs de départ, observées avec le tartrate de brimonidine 0,2 %/ maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % étaient similaires à celles observées avec le maléate de timolol. Les diminutions moyennes étaient nettement plus fortes avec le tartrate de brimonidine 0,2 %/ maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % qu'avec le tartrate de brimonidine à l'heure 2 à chaque visite de suivi, dans toutes les études.

Les pressions artérielles systolique et diastolique étaient mesurées avant l'étude, au début de celle-ci et à chaque visite à l'heure 0 (avant la dose) et à l'heure 2 (après la dose). Dans chaque étude, à l'heure 0, les petites variations de la pression artérielle systolique à l'intérieur des groupes par rapport aux valeurs de départ n'étaient habituellement pas significatives. À l'heure 2, les diminutions moyennes légères, mais significatives sur le plan statistique, par rapport aux valeurs de départ, observées avec le tartrate de brimonidine 0,2 %/ maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % étaient similaires à celles observées avec le tartrate de brimonidine. On n'a noté aucune différence statistiquement significative entre le tartrate de brimonidine 0,2 %/ maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % et l'un ou l'autre des composants en ce qui concerne la variation moyenne de la pression artérielle systolique par rapport aux valeurs de départ à n'importe quel moment des études.

À l'heure 0 dans chaque étude, les petites variations de la pression artérielle diastolique à l'intérieur des groupes par rapport aux valeurs de départ n'étaient habituellement pas significatives. À l'heure 2, les diminutions moyennes légères, mais significatives sur le plan statistique, par rapport aux valeurs de départ, observées avec le Tartrate de brimonidine 0,2 %/ maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % étaient similaires à celles observées avec le tartrate de brimonidine. À l'heure 2, les diminutions moyennes étaient nettement plus fortes avec le tartrate de brimonidine 0,2 %/ maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % qu'avec le maléate de timolol à chaque visite de suivi, et ce dans toutes les études. Généralement, les différences de diminutions moyennes de la pression artérielle diastolique entre les groupes traités par le tartrate de brimonidine 0,2 %/ maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % et ceux traités par le tartrate de brimonidine n'étaient pas significatives.

Diabétiques :

Des résultats provenant d'études pivots révèlent que la variation moyenne de la PIO par rapport aux valeurs de départ était nettement plus faible ($p < 0,001$) avec le tartrate de brimonidine 0,2 %/ maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % qu'avec le tartrate de brimonidine ou le maléate de timolol employés seuls tant chez les patients diabétiques que chez les patients non diabétiques.

Patients recevant des bêta-bloquants généraux :

Des résultats provenant d'études pivots révèlent que la variation moyenne de la PIO par rapport aux valeurs de départ était nettement plus faible ($p < 0,001$) avec le tartrate de brimonidine 0,2 %/ maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % qu'avec le tartrate de brimonidine ou le maléate de timolol employés seuls tant chez les patients traités par des bêtabloquants généraux que chez les patients qui ne recevaient pas ce traitement. On sait que les bêtabloquants topiques sont moins efficaces chez les patients traités par des bêta-bloquants généraux). Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#). Cette analyse montre que ce n'est pas le cas avec le tartrate de brimonidine 0,2 %/ maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 %, malgré le fait que le timolol soit l'un de ses ingrédients.

15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est exigé pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

Les valeurs des doses létales médianes aiguës (DL₅₀) ou des doses létales minimales (DLM) du tartrate de brimonidine administré par voie orale et intraveineuse (i.v.) ont été évaluées chez la souris, le rat, le lapin et le chien. Les valeurs des DL₅₀ et des DLM de chaque étude sont énumérées ci-dessous.

Espèce	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)*	DLM (mg/kg)*
Souris	orale	50	> 8 **
	i.v.*	50	Non réalisée
Rat	orale	100	> 8 **
	i.v.	100-150	Non réalisée
Lapin	orale	Non réalisée	> 6
	i.v.	Non réalisée	20 à 50
Chien	orale	Non réalisée	0,5
	i.v.	Non réalisée	0,05
* Les doses sont exprimées selon l'analyse de référence, sauf en ce qui a trait à la DLM chez la souris et le rat, où elles seront exprimées en fonction du tartrate de brimonidine.			
** Les données tirées d'études sur l'administration orale d'une seule dose de solutions de tartrate de brimonidine 0,2 % et 0,5 % chez les souris et les rats ont montré que la DLM est supérieure à 10 mg/kg.			

Les signes cliniques les plus fréquemment observés au cours des études de toxicité aiguë portant sur l'administration d'une dose unique étaient principalement causés par l'effet hypotensif exagéré du composé. Ces signes comprenaient : sédation, ataxie, prostration, ptose, perte ou diminution du réflexe de clignement, opacification de la cornée, hypotension, bradycardie, hypothermie, dépression respiratoire, arrêt respiratoire et collapsus cardiovasculaire. Les changements oculaires ont été observés uniquement lorsque les doses étaient égales ou supérieures à la dose létale minimale.

La DL₅₀ du maléate de timolol administré par voie orale est de 1 190 mg/kg (3 570 mg/m²) chez la souris femelle et de 900 mg/kg (5 310 mg/m²) chez la rate.

Des signes de toxicité comprenant le larmolement, l'ataxie, les tremblements et la bradypnée sont survenus immédiatement après l'administration par voie intraveineuse et de 10 à 30 minutes après l'administration par voie orale, intrapéritonéale ou sous-cutanée. Des convulsions cloniques précédaient habituellement la mort.

Toxicité à long terme

La solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % et timolol à 0,5 % sous forme de maléate de timolol contenant 50 ppm de chlorure de benzalkonium a été administrée à des lapins néo-zélandais blancs à raison d'une goutte dans un oeil, 3 fois par jour pendant 6 mois. Le tartrate de brimonidine à 0,2 % (seul), le maléate de timolol à 0,5 % (seul) et l'excipient du tartrate de brimonidine 0,2 % / timolol sous forme de maléate de timolol 0,5 % ont été utilisés comme comparateurs. Toutes les préparations ont été bien tolérées. Aucune irritation oculaire et aucune constatation pathologique n'ont été observées dans les tissus oculaires ou généraux. Un inconfort léger et transitoire a été noté avec toutes les préparations, y compris l'excipient. Une sédation légère et passagère (moins de 3 heures) a été notée chez les lapins traités par le tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % ou par le tartrate de brimonidine (seul). Cet effet est considéré comme un effet pharmacologique exagéré de l'activation des récepteurs alpha-2 adrénergiques. Après une exposition quotidienne, les valeurs de la Cmax plasmatique et de la SSC, respectivement, pour le tartrate de brimonidine (43 et 14 fois) ou pour le maléate de timolol (15 et 4,5 fois) étaient supérieures dans l'étude menée chez le lapin aux valeurs similaires mesurées chez les humains traités à l'aide d'une goutte de tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % dans les deux yeux, administré 2 fois par jour.

Cancérogénicité : Dans les études portant sur le tartrate de brimonidine, on n'a observé aucun effet oncogène lié au composé chez la souris ou le rat. Les concentrations plasmatiques maximales de tartrate de brimonidine après l'administration par voie orale de 2,5 mg de base/kg/jour chez la souris pendant 21 mois correspondent à environ 150 fois l'exposition générale humaine au tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % administré à raison d'une goutte par oeil deux fois par jour. Après deux ans d'administration par voie orale à des rats à raison de 1,0 mg de base/kg/jour, les concentrations plasmatiques maximales étaient environ 210 fois supérieures à celles mesurées chez les humains recevant une goutte de tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % dans chaque oeil, 2 fois par jour. On n'a observé aucun effet tumorigène visible chez les souris ou les rats recevant 2,5 mg de base/kg/jour ou 1,0 mg de base/kg/jour, environ 150 et 210 fois la dose oculaire recommandée chez l'humain, respectivement.

Au cours d'une étude de deux ans portant sur l'administration par voie orale de maléate de timolol chez le rat, on a noté une augmentation statistiquement significative de l'incidence de phéochromocytomes surrenaliens chez les rats mâles recevant une dose de 300 mg/kg/jour (environ 25 000 fois la dose quotidienne de tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % chez l'humain). Chez le rat, de telles différences n'ont pas été observées après l'administration par voie orale de doses correspondant à environ 8 300 fois la dose ophtalmique maximale recommandée chez l'humain.

Au cours d'une étude longitudinale sur l'administration par voie orale du médicament chez la souris, on a noté des augmentations statistiquement significatives de l'incidence des tumeurs pulmonaires bénignes et malignes, des polypes utérins bénins et des adénocarcinomes mammaires chez les femelles recevant 500 mg/kg/jour, (environ 42 000 fois la dose quotidienne de tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % chez l'humain), mais pas chez celles recevant des doses de 5 ou de 50 mg/kg/jour (environ 420 à 4 200 fois, respectivement, la dose quotidienne de tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % chez l'humain). Au cours d'une étude ultérieure réalisée chez la souris femelle, où les examens post-mortem ont été limités à l'utérus et aux poumons, on a encore une fois observé une augmentation statistiquement significative de l'incidence des tumeurs pulmonaires à la dose de 500 mg/kg/jour.

L'augmentation des cas d'adénocarcinomes mammaires a été associée à la hausse du taux sérique de prolactine observée chez les souris femelles qui ont reçu du maléate de timolol par voie orale à des doses de 500 mg/kg/jour, mais non aux doses de 5 ou de 50 mg/kg/jour. Chez les rongeurs, l'augmentation de l'incidence des adénocarcinomes mammaires a été associée à l'administration de plusieurs autres agents thérapeutiques qui élèvent le taux de prolactine sérique, mais aucune corrélation n'a été établie entre les taux de prolactines sériques et les tumeurs mammaires chez l'humain. De plus, chez les participantes adultes qui ont reçu des doses pouvant atteindre 60 mg de maléate de timolol (la dose maximale recommandée chez l'humain) par voie orale, on n'a noté aucun changement clinique important dans le taux de prolactine sérique.

Génotoxicité : Le tartrate de brimonidine ne s'est pas révélé mutagène ou cytogénétique à la suite d'une série d'épreuves in vitro et in vivo comprenant le test de Ames utilisant *Salmonella*, le test des aberrations chromosomiques sur les cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO), l'essai cytogénétique, l'essai par passage sur hôte et le test de létalité dominante chez la souris.

Le maléate de timolol ne s'est pas révélé mutagène in vivo (souris) dans le cadre du test du micronoyau et du test cytogénétique (doses allant jusqu'à 800 mg/kg) ni in vitro lors d'un test de transformation néoplasique (doses allant jusqu'à 100 mcg/mL). Dans les tests de Ames, les concentrations les plus élevées de maléate de timolol, 5 000 ou 10 000 mcg par boîte, ont été associées à des augmentations statistiquement significatives des révertants avec la souche test TA 100 (dans sept dosages parallèles), mais pas dans le cas des 3 autres souches. Dans les essais réalisés avec la souche test TA 100, aucune relation dose réponse constante n'a été observée et le rapport de révertants entre la souche test et la souche témoin était inférieur à 2. Un rapport de 2 correspond habituellement à une réponse positive avec la souche TA 100.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Les études sur la toxicologie pour la reproduction portant sur l'administration de tartrate de brimonidine chez le rat et le lapin ont montré que le tartrate de brimonidine n'a pas d'effets indésirables sur la fertilité et sur la reproduction en général et elles n'ont révélé aucun signe d'embryolétalité ou de tératogénicité aux doses administrées.

Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de tartrate de brimonidine mesurées pendant l'étude de tératogénicité chez le rat (1,65 mg de base/kg/jour, par voie orale) étaient environ 600 fois supérieures à celles d'une exposition générale maximale à tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % chez l'humain à raison d'une goutte dans chaque oeil, deux fois par jour. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de tartrate de brimonidine mesurées pendant l'étude de tératogénicité chez le lapin (3,33 mg de base/kg/jour, par voie orale) étaient environ 43 fois supérieures à celles observées chez les humains recevant tartrate de brimonidine 0,2 % / timolol sous forme de maléate de timolol 0,5 % à raison d'une goutte dans chaque oeil, deux fois par jour.

On n'a observé aucun effet tératologique et aucun effet sur la reproduction associé au traitement chez la progéniture F1 des rats, mais une diminution du poids a été notée à la dose de 1,65 mg de base/kg/jour, après 14 jours. Une diminution du gain de poids liée à la dose a été observée chez les mères aux doses de 0,66 et de 1,65 mg de base/kg/jour, après 15 jours.

La perte de poids, la diminution de la consommation d'aliment et les avortements spontanés survenus chez deux des huit lapines à la dose de 3,3 mg de base/kg/jour (21^e ou 23^e jour de gestation) ont possiblement été causés par l'exagération des effets pharmacologiques observés à cette dose. Aucun avortement n'est survenu aux doses de 0,165 ou de 0,66 mg de base/kg/jour. En général, l'autopsie des mères ne révélait rien de particulier. On n'a noté aucun signe d'embryotoxicité, de toxicité foetale ou de tératogénicité liées au traitement aux doses allant jusqu'à 3,3 mg de base/kg/jour (environ 825 fois la dose oculaire quotidienne de tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % recommandée chez l'humain). Au cours d'une autre étude menée chez le lapin, portant sur l'administration de 2,64 mg de base/kg/jour par voie orale à 20 mères, on n'a observé aucun autre effet indésirable que la diminution du gain de poids pendant la période de traitement et aucun effet embryolétal ou tératogène n'a été noté.

Durant les études de fertilité et de reproduction menées chez le rat, l'administration de maléate de timolol n'a eu aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles à des doses jusqu'à 4 200 fois plus élevées que la dose oculaire maximale de tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % recommandée chez l'humain.

Les études de tératogénicité portant sur l'administration par voie orale de maléate de timolol chez la souris, le rat et le lapin à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour (4 200 fois la dose quotidienne de tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % chez l'humain) n'ont révélé aucun signe de malformations foetales. Bien qu'un retard de l'ossification foetale ait été observé à cette dose chez le rat, on n'a souligné aucun effet indésirable sur le développement post-natal de la progéniture. Chez la souris, des doses de 1 000 mg/kg/jour (83 000 fois la dose quotidienne de tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % chez l'humain) ont été toxiques pour les mères et ont entraîné une augmentation du nombre de résorptions de foetus. L'augmentation de l'incidence de la résorption des foetus a aussi été observée chez le lapin à des doses 8 300 fois supérieures à la dose ophtalmique maximale de tartrate de brimonidine 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 % recommandée chez l'humain, dans ce cas sans signe de toxicité maternelle.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ^{Pr}COMBIGAN® solution ophtalmique, tartrate de brimonidine 0,2 % p/v et timolol 0,5 % p/v (sous forme de maléate de timolol), numéro de contrôle de la présentation : 267372, Monographie de produit, Corporation AbbVie. (3 octobre 2022)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr **Sandoz Brimonidine / Timolol**

Solution ophtalmique de tartrate de brimonidine et de timolol

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Sandoz Brimonidine / Timolol** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Sandoz Brimonidine / Timolol** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on Sandoz Brimonidine / Timolol ?

- Sandoz Brimonidine / Timolol est utilisé pour diminuer la pression dans l'oeil (appelée pression intraoculaire, PIO) chez les patients atteints des affections connues sous les noms de glaucome à angle ouvert et d'hypertension oculaire. Cette élévation de la pression intraoculaire peut entraîner une maladie appelée glaucome. Si la pression n'est pas diminuée, elle pourrait endommager votre vue.

Comment Sandoz Brimonidine / Timolol agit-il?

Sandoz Brimonidine / Timolol contient deux médicaments différents (brimonidine et timolol) qui diminuent tous deux la pression à l'intérieur de l'oeil. Sandoz Brimonidine / Timolol agit en diminuant la quantité de liquide produit dans l'oeil et augmente l'écoulement du liquide hors de l'oeil.

N'oubliez pas : Ce médicament vous est prescrit pour votre état particulier. N'en donnez pas à d'autres personnes et ne l'utilisez pas pour un autre trouble.

Quels sont les ingrédients de Sandoz Brimonidine / Timolol ?

Ingrédients médicinaux : tartrate de brimonidine et timolol (sous forme de maléate de timolol)

Ingrédients non médicinaux : chlorure de benzalkonium à 0,005 % p/v (agent de conservation), phosphate de sodium dibasique heptahydraté, phosphate de sodium monobasique monohydraté et eau purifiée. De l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

Sandoz Brimonidine / Timolol se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution ophtalmique, tartrate de brimonidine à 0,2 % p/v et timolol (sous forme de maléate de timolol) à 0,5 % p/v

Ne prenez pas Sandoz Brimonidine / Timolol si vous :

- êtes allergique à l'un des composants du médicament (voir **Quels sont les ingrédients de Sandoz Brimonidine / Timolol ?**);
- faites ou avez déjà fait de l'asthme;
- êtes atteint de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC);
- présentez certaines affections ou maladies cardiaques;
- suivez un traitement à base d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO).

Il ne convient pas d'utiliser le produit chez les enfants de moins de 2 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Sandoz Brimonidine / Timolol , afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si vous :

- avez ou avez eu dans le passé des troubles rénaux ou hépatiques;
- avez des antécédents de troubles thyroïdiens;
- avez des antécédents de troubles visuels, comme un décollement de la choroïde;
- avez des antécédents de troubles de la circulation sanguine au niveau du cerveau;
- avez des problèmes de santé, actuels ou passés, en particulier de l'asthme et d'autres troubles pulmonaires, des troubles cardiaques ou une maladie cardiaque;
- êtes diabétique ou vous êtes sujet à l'hypoglycémie sans cause apparente;
- souffrez de myasthénie grave ou de symptômes de myasthénique (p. ex., faiblesse générale, vision double, ptosis);
- êtes atteint de dépression;
- êtes enceinte ou vous prévoyez le devenir;
- allaitez ou vous prévoyez allaiter; le timolol passe dans le lait maternel. Votre médecin discutera avec vous de la façon de nourrir votre bébé pendant que vous prendrez Sandoz Brimonidine / Timolol;
- devez subir une intervention chirurgicale importante. Si vous devez recevoir un anesthésique, prévenez votre professionnel de la santé avant l'intervention que vous utilisez Sandoz Brimonidine / Timolol;
- devez subir ou avez subi une chirurgie de l'oeil;
- présentez un trouble de l'oeil en raison d'une infection ou d'une blessure.

Autres mises en garde :

Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous :

- devez subir ou avez subi une chirurgie de l'œil;
- présentez un trouble de l'œil en raison d'une infection ou d'une blessure.

Demandez à votre professionnel de la santé si vous devez continuer à utiliser Sandoz Brimonidine / Timolol.

Problèmes pulmonaires et cardiaques

Des effets secondaires pulmonaires et cardiaques graves, y compris la mort, ont été signalés chez des patients qui prenaient du timolol par voie générale (par la bouche) ou en application oculaire (en le

mettant sur l'oeil). Avisez immédiatement votre professionnel de la santé si vous avez des problèmes cardiaques ou pulmonaires, comme de l'asthme ou une MPOC.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sandoz Brimonidine / Timolol peut entraîner de la fatigue ou de la somnolence ou troubler la vision pendant un certain temps. Si vous ressentez l'un de ces effets, attendez qu'il disparaisse avant de conduire ou d'utiliser des machines.

Pression dans l'oeil ou les yeux

Votre médecin devrait vérifier régulièrement la pression dans votre oeil ou vos yeux.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Sandoz Brimonidine / Timolol :

- médicaments pour traiter l'hypertension ou les troubles cardiaques comme les bêta-bloquants
- inhibiteurs calciques
- médicaments entraînant une déplétion en catécholamines tels que la réserpine
- épinéphrine
- antidépresseurs tricycliques
- quinidine
- clonidine
- alcool
- dépresseurs du système nerveux central
- antiarythmiques (p. ex. l'amiodarone)
- guanéthidine
- glucosides digitaliques

Comment Sandoz Brimonidine / Timolol s'administre-t-il? :

- Si vous utilisez Sandoz Brimonidine / Timolol en même temps que d'autres gouttes pour les yeux, il faut attendre au moins 10 minutes entre l'administration de chaque produit.
- Évitez que l'embout du compte-gouttes ne touche à votre oeil ou à toute région avoisinant l'oeil, afin d'éviter les blessures oculaires et la contamination de la solution. Le fait de toucher d'autres régions peut contaminer la solution et causer des infections oculaires sérieuses.
- Le chlorure de benzalkonium, agent de conservation contenu dans Sandoz Brimonidine / Timolol, peut modifier la couleur des lentilles cornéennes souples (hydrophiles). Si vous portez des lentilles cornéennes, retirez-les avant d'appliquer Sandoz Brimonidine / Timolol et attendez au moins 15 minutes avant de les remettre.

Dose habituelle :

La dose habituelle est d'une goutte dans l'oeil ou les yeux atteints le matin et le soir (à environ 12 heures d'intervalle).

Surdosage :

Les symptômes d'une surdose comprennent étourdissements, céphalées, essoufflement, pression artérielle basse, ralentissement du rythme cardiaque, troubles respiratoires et arrêt cardiaque. Ces symptômes peuvent survenir en cas de surdose dans les yeux ou si le contenu du flacon est avalé accidentellement.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de Sandoz Brimonidine / Timolol, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise:

Si une dose du médicament a été omise, il faut l'administrer le plus rapidement possible. Toutefois, si l'heure de la dose suivante approche, n'administrez pas la dose omise et administrez la dose suivante au moment prévu. Ne doublez pas la dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Sandoz Brimonidine / Timolol ?

-Lorsque vous prenez Sandoz Brimonidine / Timolol, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Voici quelques effets secondaires qui peuvent se manifester :

- vision trouble
- sensation de brûlure ou de piqûre dans l'oeil ou les yeux
- diarrhée
- étourdissement
- somnolence
- sécheresse oculaire
- sécheresse de la bouche
- douleur oculaire
- maux de tête
- picotements dans les yeux
- nausées
- rougeur, inflammation, démangaisons des paupières
- nez sec ou qui coule
- enflure, inflammation de l'oeil, oeil injecté de sang
- larmoiement
- faiblesse

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Troubles mentaux : dépression		✓	
Hypertension (pression artérielle élevée) : essoufflement, fatigue, étourdissement, douleur à la poitrine, enflure des chevilles et des jambes, palpitations cardiaques		✓	
RARE			
Réaction allergique graves : enflure de la bouche et de la gorge, difficultés à respirer, urticaire, démangeaisons et éruptions cutanées graves			✓
Troubles cardiaques : battements de cœur irréguliers ou lents, étourdissement, faiblesse, difficulté à respirer, évanouissement, douleur ou serrement à la poitrine			✓
Aggravation de l'asthme, difficultés à respirer			✓
Faible glycémie (taux de sucre dans le sang)			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;
ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez à la température ambiante (de 15 à 25 °C). Protégez de la lumière. Jeter toute partie inutilisée 28 jours après la première utilisation.

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

Pour en savoir davantage au sujet de Sandoz Brimonidine / Timolol :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant <www.siteweb.document>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-3062.

Le présent dépliant a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 25 août 2023