

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ganzed 0,3 mg/ml + 5 mg/ml collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de solution contient 0,3 mg de bimatoprost et 5 mg de timolol (sous forme de 6,8 mg de maléate de timolol).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

Solution aqueuse, limpide et incolore, presque sans particules.

pH: 6,8-7,8

Osmolalité: 290 mOsm/Kg \pm 10 % (261-319 mOsm/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 intraoculaire présentant une réponse insuffisante aux bêtabloquants topiques ou aux analogues des prostaglandines.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

La dose recommandée est d'une goutte de Ganzed dans l'œil/les yeux atteint(s) une fois par jour, à administrer le matin ou le soir. L'administration doit avoir lieu à la même heure chaque jour.

Les données de la littérature sur le collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml avec conservateur indiquent qu'une administration le soir peut être plus efficace pour réduire la PIO qu'une administration le matin. Néanmoins, le choix d'administrer le médicament le matin ou le soir doit tenir compte du meilleur moment permettant de favoriser l'observance du traitement (voir rubrique 5.1).

En cas d'oubli d'une dose, poursuivre le traitement en administrant la dose suivante au moment prévu. La dose administrée ne doit pas dépasser une goutte par jour dans l'œil/les yeux atteint(s).

Insuffisance rénale et hépatique

L'utilisation du collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml sans conservateur n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique. La prudence est donc de rigueur lorsqu'on traite ces patients.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Ganzed collyre en solution sans conservateur chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Si l'on utilise plusieurs médicaments ophtalmiques à usage topique, respecter un intervalle d'au moins 5 minutes entre les administrations.

L'occlusion lacrymonasale ou la fermeture des paupières pendant 2 minutes permet de réduire l'absorption systémique, ce qui peut donner lieu à une diminution des effets secondaires systémiques et à une augmentation de l'activité locale du collyre.

Ganzed collyre en solution est une solution stérile sans conservateur.

Donner aux patients l'instruction de se laver les mains avant l'utilisation et d'éviter de laisser l'extrémité du flacon entrer en contact avec l'œil ou les structures avoisinantes car cela pourrait causer des lésions de l'œil.

Informez également les patients que les solutions ophtalmiques qui ne seraient pas correctement manipulées peuvent être contaminées par des bactéries communes connues pour induire des infections oculaires. L'utilisation de solutions contaminées peut causer des lésions graves de l'œil et une perte de vision consécutive.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hyperréactivité bronchique, y compris asthme bronchique ou antécédents d'asthme bronchique et bronchopneumopathie chronique obstructive sévère.
- Bradycardie sinusale, maladie du sinus, bloc sino-auriculaire, bloc auriculoventriculaire du second ou troisième degré non maîtrisé par la présence d'un pacemaker. Insuffisance cardiaque manifeste, choc cardiogénique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme c'est le cas pour d'autres médicaments ophtalmiques à usage topique, les substances actives (timolol/ bimatoprost) contenues dans Ganzed peuvent être absorbées au niveau systémique. Aucune augmentation de l'absorption systémique des substances actives individuelles n'a été observée avec le collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml avec conservateur. En raison du composant bêta-adrénergique, le timolol, les mêmes types d'effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et autres que ceux observés avec les bêtabloquants systémiques, peuvent survenir. L'incidence des effets indésirables systémiques est plus faible après une administration ophtalmique topique qu'en cas d'administration systémique. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Affections cardiaques

Les patients atteints de maladies cardiovasculaires (p. ex. cardiopathie ischémique, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) sous traitement hypotenseur par des bêtabloquants doivent faire l'objet d'une évaluation soignée et le traitement par d'autres substances actives doit être envisagé. Les patients atteints de maladies cardiovasculaires doivent être surveillés en vue de détecter les signes éventuels d'effets indésirables et d'aggravation de ces maladies.

En raison de leur effet négatif sur le temps de conduction, les bêtabloquants ne doivent être administrés qu'avec prudence aux patients ayant un bloc cardiaque du premier degré.

Affections vasculaires

Les patients atteints de troubles/d'affections sévères de la circulation périphérique (p. ex. formes sévères de la maladie de Raynaud ou du syndrome de Raynaud) doivent être traités avec prudence.

Affections respiratoires

Des réactions respiratoires, y compris des décès secondaires à un bronchospasme chez des patients asthmatiques, ont été signalées après l'administration de certains bêtabloquants ophtalmiques.

Ganzed doit s'utiliser avec prudence chez les patients atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive légère/modérée et uniquement si les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques potentiels.

Affections endocriniennes

Les bêtabloquants doivent s'administrer avec prudence chez les patients sujets à l'hypoglycémie spontanée et chez les patients ayant un diabète instable car les bêtabloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'une hypoglycémie aiguë.

Les bêtabloquants peuvent également masquer les signes d'hyperthyroïdie.

Maladies de la cornée

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

Autres bêtabloquants

L'effet sur la pression intraoculaire ou les effets bêtabloquants systémiques connus peuvent être renforcés lorsqu'on administre le timolol à des patients recevant déjà un bêtabloquant systémique. La réponse de ces patients doit être étroitement surveillée. L'utilisation de deux bêtabloquants à usage topique n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Réactions anaphylactiques

Pendant le traitement par bêtabloquants, les patients ayant des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique sévère à divers allergènes peuvent être plus sensibles à des expositions répétées à ces allergènes. Il est également possible que ces patients ne répondent pas à la dose habituelle d'adrénaline utilisée pour traiter les réactions anaphylactiques.

Décollement de la choroïde

Un décollement de la choroïde a été signalé au cours de l'administration d'un traitement réduisant la sécrétion d'humeur aqueuse (p. ex. timolol, acétazolamide) après une chirurgie de filtration.

Anesthésie chirurgicale

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

Affections hépatiques

Chez des patients ayant des antécédents de maladie hépatique légère ou des taux anormaux d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT) et/ou de bilirubine à l'état initial, le collyre de bimatoprost n'a induit aucun effet indésirable sur la fonction hépatique au cours d'un traitement de 24 mois. On ne connaît aucun effet indésirable du timolol par voie ophtalmique sur la fonction hépatique.

Au niveau oculaire

Avant d'instaurer le traitement, informer les patients sur la possibilité d'une périorbitopathie associée aux analogues des prostaglandines (PAP) car ces effets ont été observés pendant le traitement par le collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml sans conservateur. Une augmentation de la pigmentation de l'iris brun a également été observée pendant le traitement par le collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml avec conservateur. Certains de ces changements peuvent être définitifs et peuvent entraîner une altération du champ de vision et donner lieu à des différences d'aspect entre les yeux si le traitement ne concerne qu'un seul œil (voir rubrique 4.8).

Un œdème maculaire, y compris un œdème maculaire cystoïde, a été peu signalé avec le collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml avec conservateur. Ganzed doit donc s'utiliser avec prudence chez les patients aphaques, chez les patients pseudophaques présentant une rupture capsulaire postérieure ou chez les patients présentant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire (p. ex. chirurgie intraoculaire, occlusions de la veine rétinienne, maladie oculaire inflammatoire et rétinopathie diabétique). Ganzed doit s'utiliser avec prudence chez les patients ayant une inflammation intraoculaire active (p. ex. uvéite) car l'inflammation peut s'aggraver.

Au niveau de la peau

Une augmentation de la pilosité peut survenir aux endroits de contacts répétés du collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml avec la peau. Il est donc important d'appliquer Ganzed selon les instructions et d'éviter qu'il ne coule sur la joue ou sur d'autres zones de peau.

Autres affections

L'utilisation du collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml sans conservateur n'a pas été étudiée chez les patients ayant des affections oculaires inflammatoires, un glaucome à angle fermé néovasculaire et inflammatoire, un glaucome congénital ou un glaucome à angle étroit.

Des études réalisées avec le bimatoprost 0,3 mg/ml chez des patients ayant un glaucome ou une hypertension oculaire ont révélé que l'exposition plus fréquente de l'œil à plus d'une dose de bimatoprost par jour peut diminuer l'effet d'abaissement de la PIO. Les patients utilisant Ganzed avec d'autres analogues des prostaglandines doivent faire l'objet d'une surveillance en vue de détecter les modifications de leur pression intraoculaire.

Les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité de contact à l'argent ne doivent pas utiliser ce produit car le collyre peut contenir des traces d'argent.

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 de bimatoprost/timolol.

Il existe un risque d'effets additifs donnant lieu à une hypotension et/ou une bradycardie marquée lorsqu'on administre simultanément une solution ophtalmique de bêtabloquants et un traitement oral par antagonistes du calcium, guanéthidine, bêtabloquants, parasymphomimétiques, antiarythmiques (notamment l'amiodarone) et glycosides digitaliques.

Un renforcement des effets bêtabloquants systémiques (p. ex. réduction de la fréquence cardiaque, dépression) a été rapporté pendant un traitement combiné par timolol et des inhibiteurs du CYP2D6 (p. ex. quinidine, fluoxétine, paroxétine).

Une mydriase résultant de l'utilisation concomitante de bêtabloquants ophtalmiques et d'adrénaline (épinéphrine) a été occasionnellement signalée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'association fixe de bimatoprost/timolol chez la femme enceinte. Ganced ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Bimatoprost

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de bimatoprost chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses maternelles toxiques élevées (voir rubrique 5.3).

Timolol

Des études épidémiologiques n'ont révélé aucun effet malformatif mais ont mis en évidence un risque de retard de la croissance intra-utérine lorsque les bêtabloquants sont administrés par voie orale. De plus, des signes et symptômes d'effets bêtabloquants (p. ex. bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque les bêtabloquants avaient été administrés jusqu'à l'accouchement. Si l'on administre Ganced jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit faire l'objet d'une surveillance attentive pendant les premiers jours de sa vie. Des études réalisées chez l'animal avec le timolol ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses significativement plus élevées que 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 induire des symptômes cliniques de blocage bêta-adrénergique chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Bimatoprost

On ne sait pas si le bimatoprost est excrété dans le lait maternel humain mais il est excrété dans le lait de rates allaitantes. Ganced ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur les effets du collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml sans conservateur sur la fertilité de l'être humain.

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

Ganced a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Comme c'est le cas avec tout traitement ophtalmique topique, si une vision trouble transitoire apparaît au cours de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml sans conservateur

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables signalés au cours de l'étude clinique utilisant un collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml sans conservateur se sont limités à ceux déjà signalés avec le collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml avec conservateur ou avec les substances actives séparées, bimatoprost ou timolol. Aucun nouvel effet indésirable spécifique au collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml sans conservateur n'a été observé au cours des études cliniques.

La plupart des effets indésirables signalés avec le collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml sans conservateur étaient de nature oculaire et de sévérité légère, et aucun effet indésirable n'était grave. Selon les données issues d'une étude de 12 semaines ayant évalué le collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml sans conservateur, administré une fois par jour, l'effet indésirable le plus fréquemment mentionné avec le collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml sans conservateur, était une hyperhémie conjonctivale (généralement minime à légère et considérée comme étant de nature non inflammatoire), survenue chez environ 21 % des patients et ayant conduit à l'interruption du traitement chez 1,4 % des patients.

Tableau des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables signalés avec les collyres en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml avec et sans conservateur (au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité) pendant les études cliniques ou après la commercialisation du médicament.

La fréquence des effets indésirables possibles mentionnés ci-dessous est définie en utilisant la convention suivante :

Très fréquent	$\geq 1/10$
Fréquent	$\geq 1/100, < 1/10$
Peu fréquent	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Rare	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Très rare	$< 1/10\ 000$
Fréquence indéterminée	ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Tableau 1

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
<i>Affections du système immunitaire</i>	Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité, y compris signes ou symptômes de dermatite allergique, d'angio-œdème, d'allergie oculaire
<i>Affections psychiatriques</i>	Fréquence indéterminée	Insomnie ² , cauchemars ²
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	Céphalées, étourdissements ²
	Fréquence indéterminée	Dysgueusie ²
<i>Affections oculaires</i>	Très fréquent	Hyperhémie conjonctivale, périorbitopathie associée aux analogues des prostaglandines
	Fréquent	Kératite ponctuelle, érosions cornéennes ² , sensation de

		brûlure ² , irritation conjonctivale ¹ , prurit oculaire, sensation de picotements dans l'œil ² , sensation de corps étranger, sécheresse oculaire, érythème de la paupière, douleur oculaire, photophobie, larmoiement ² , troubles de la vision ² , prurit au niveau de la paupière, détérioration de l'acuité visuelle ² , blépharite ² , œdème de la paupière, irritation oculaire, augmentation de la sécrétion lacrymale, croissance des cils
	Peu fréquent	Iritis ² , œdème conjonctival ² , douleur au niveau de la paupière ² , sensation anormale dans l'œil ¹ , asthénopie, trichiasis ² , hyperpigmentation de l'iris ² , rétraction de la paupière ² , coloration anormale des cils (assombrissement) ¹
	Fréquence indéterminée	Œdème maculaire cystoïde ² , gonflement de l'œil, vision trouble ²
<i>Affections cardiaques</i>	Fréquence indéterminée	Bradycardie
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Fréquent	Rhinite ²
	Peu fréquent	Dyspnée
	Fréquence indéterminée	Bronchospasme (principalement chez les patients ayant une maladie bronchospastique préexistante) ² , asthme
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Fréquent	Pigmentation palpébrale ² , hirsutisme ² , hyperpigmentation de la peau (périoculaire)
	Fréquence indéterminée	Alopécie ²
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fréquence indéterminée	Fatigue

¹effets indésirables uniquement observés avec le collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml sans conservateur

²effets indésirables uniquement observés avec le collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml avec conservateur

Comme c'est le cas avec d'autres médicaments ophtalmiques à usage topique, Ganzed (bimatoprost/timolol) est absorbé dans la circulation systémique. L'absorption de timolol peut causer des effets indésirables similaires à ceux observés avec les bêtabloquants systémiques. L'incidence des effets indésirables systémiques est plus faible après une administration ophtalmique topique qu'après une administration systémique. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Les autres effets indésirables observés avec l'une ou l'autre des substances actives (bimatoprost ou timolol) et susceptibles de survenir également avec Ganzed sont mentionnés ci-dessous dans le Tableau 2 :

Tableau 2

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables
<i>Affections du système immunitaire</i>	Réactions allergiques systémiques, y compris anaphylaxie ¹
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Hypoglycémie ¹
<i>Affections psychiatriques</i>	Dépression ¹ , perte de mémoire ¹ , hallucination ²
<i>Affections du système nerveux</i>	Syncope ¹ , accident vasculaire cérébral ¹ , aggravation des signes et symptômes de myasthénie grave ¹ , paresthésies ¹ , ischémie cérébrale ¹
<i>Affections oculaires</i>	Diminution de la sensibilité cornéenne ¹ , diplopie ¹ , ptosis ¹ , décollement de la choroïde après une chirurgie de filtration (voir rubrique 4.4) ¹ , kératite ¹ , blépharospasme ³ , hémorragie rétinienne ³ , uvéite ³
<i>Affections cardiaques</i>	Bloc auriculoventriculaire ¹ , arrêt cardiaque ¹ , arythmies ¹ , insuffisance cardiaque ¹ , insuffisance cardiaque congestive ¹ , douleur thoracique ¹ , palpitations ¹ , œdème ¹
<i>Affections vasculaires</i>	Hypotension ¹ , hypertension ³ , phénomène de Raynaud ¹ , froideur des mains et des pieds ¹
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Aggravation de l'asthme ³ , aggravation de la BPCO ³ , toux ¹
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Nausées ^{1,3} , diarrhée ¹ , dyspepsie ¹ , sécheresse buccale ¹ , douleur abdominale ¹ , vomissements ¹
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Éruption de type psoriasis ¹ ou aggravation d'un psoriasis ¹ , éruption cutanée ¹
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Myalgies ¹
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	Dysfonction sexuelle ¹ , diminution de la libido ¹
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Asthénie ^{1,3}
<i>Investigations</i>	Anomalies des tests de fonction hépatique ³

¹effets indésirables observés au cours d'une monothérapie de timolol

²effets indésirables observés avec le timolol

³effets indésirables observés au cours d'une monothérapie de bimatoprost

Description des effets indésirables sélectionnés

Effets indésirables signalés avec les collyres contenant du phosphate

Des cas de calcification cornéenne ont été très rarement associés à l'utilisation de collyre contenant du phosphate, chez certains patients ayant des lésions significatives de la cornée.

Périorbitopathie associée aux analogues des prostaglandines (PAP)

Les analogues des prostaglandines, y compris Ganzed, peuvent entraîner des modifications lipodystrophiques périorbitaires qui peuvent provoquer un approfondissement du sillon

palpébral, un ptosis, une énoptalmie, 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 Ganzed 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 1), 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:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifierunefetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un surdosage de Ganzed par voie topique a peu de chance de survenir ou d'être associé à une toxicité.

Bimatoprost

Si Ganzed est accidentellement ingéré, les informations suivantes peuvent être utiles : au cours d'études de deux semaines, réalisées en administration orale chez le rat et la souris, l'administration de doses de bimatoprost allant jusqu'à 100 mg/kg/jour n'a induit aucune toxicité. Cette dose exprimée en mg/m² est au moins 70 fois plus élevée que la dose correspondant à l'ingestion accidentelle d'un flacon de Ganzed chez un enfant de 10 kg.

Timolol

Les symptômes d'un surdosage systémique de timolol sont notamment : bradycardie, hypotension, bronchospasme, céphalées, étourdissements, essoufflement et arrêt cardiaque. Une étude réalisée chez des patients atteints d'insuffisance rénale a indiqué que le timolol ne s'élimine pas facilement par dialyse.

En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et de soutien.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Produits ophtalmologiques, bêtabloquants – code ATC : S01ED51

Mécanisme d'action

Ganzed contient deux substances actives : le bimatoprost et le timolol. Grâce à des mécanismes d'action complémentaires, ces deux composants diminuent une pression intraoculaire (PIO) élevée et leur effet combiné résulte en une réduction de la PIO plus élevée que celle induite par l'un ou l'autre composé administré seul.

Le collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml sans conservateur a un délai d'action rapide.

Le bimatoprost est un puissant agent hypotenseur oculaire. C'est un prostamide synthétique, structurellement apparenté à la prostaglandine $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), qui n'agit pas par l'intermédiaire des récepteurs aux prostaglandines connus.

Le bimatoprost mime de manière sélective les effets de substances biosynthétiques récemment découvertes appelées « prostamides ». Cependant, la structure des récepteurs aux prostamides n'a pas encore été identifiée. Chez l'être humain, le bimatoprost réduit la pression intraoculaire en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse à travers le réseau trabéculaire et en améliorant l'écoulement uvéoscléral.

Le timolol est un inhibiteur non sélectif des récepteurs β_1 et β_2 -adrénergiques qui n'exerce aucune activité sympathomimétique intrinsèque significative, aucune action dépressive directe sur le myocarde ni aucun 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 β -adrénergique endogène.

Effets cliniques

Une étude clinique de 12 semaines (randomisée, réalisée en double aveugle et en groupes parallèles) a comparé l'efficacité et la sécurité du collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml sans conservateur à celles du collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml avec conservateur chez des patients ayant un glaucome ou une hypertension oculaire. Le collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml sans conservateur présentait une efficacité non inférieure en termes d'abaissement de la PIO, par rapport à celle du collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml avec conservateur : la limite supérieure de l'IC à 95 % de la différence entre les traitements était dans l'intervalle prédéfini de 1,5 mmHg à chaque moment de mesure évalué (à 0, 2 et 8 heures) à la semaine 12 (pour l'analyse primaire) ainsi qu'aux semaines 2 et 6, en ce qui concerne la variation moyenne de la PIO de l'œil le plus atteint par rapport à l'état initial (l'œil le plus atteint étant l'œil présentant la PIO diurne moyenne la plus élevée à l'état initial). En réalité, la limite supérieure de l'IC à 95 % ne dépassait pas 0,14 mmHg à la semaine 12.

Par rapport à l'état initial, les deux groupes de traitement présentaient une réduction moyenne statistiquement et cliniquement significative de la PIO au niveau de l'œil le plus atteint à tous les moments de mesure en cours du suivi pendant toute la durée de l'étude ($p < 0,001$). Pendant toute la durée de l'étude de 12 semaines, les variations moyennes de la PIO de l'œil le plus atteint par rapport à l'état initial étaient de -9,16 à -7,98 mmHg pour le groupe recevant le collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml sans conservateur et de -9,03 à -7,72 mmHg pour le groupe recevant le collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml avec conservateur.

Le collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml sans conservateur présentait également une efficacité en termes d'abaissement de la PIO équivalente à celle du collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml avec conservateur, en ce qui concerne la réduction de la PIO moyenne des deux yeux et de la PIO de l'œil le plus atteint à chaque moment de mesure au cours du suivi aux semaines 2, 6 et 12.

Sur la base des données issues des études ayant évalué le collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml avec conservateur, l'abaissement de la PIO obtenue avec le collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml est non inférieur à celui obtenu avec un traitement combiné de bimatoprost (une fois par jour) et de timolol (deux fois par jour).

Les données de la littérature sur le collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml avec conservateur indiquent qu'une administration le soir peut être plus efficace pour réduire la PIO qu'une administration le matin. Néanmoins, le choix d'administrer le médicament le matin ou le soir doit tenir compte du meilleur moment permettant de favoriser l'observance du traitement.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml sans conservateur chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml

Les concentrations plasmatiques de bimatoprost et de timolol ont été déterminées au cours d'une étude croisée comparant les traitements en monothérapie au traitement par le collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml avec conservateur chez des sujets sains. L'absorption systémique des composants individuels était minimale et n'était pas modifiée en cas d'administration concomitante dans une seule formulation combinée.

Aucune accumulation de l'un ou l'autre des composés individuels n'a été observée au cours de deux études de 12 mois ayant évalué le collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml avec conservateur et au cours desquelles l'absorption systémique a été mesurée.

Bimatoprost

In vitro, le bimatoprost pénètre bien dans la cornée et la sclérotique de l'être humain. Après une administration oculaire, l'exposition systémique au bimatoprost est très faible, sans accumulation au cours du temps. Après l'administration oculaire unquotidienne d'une goutte de bimatoprost 0,03 % dans les deux yeux pendant deux semaines, les concentrations sanguines maximales étaient atteintes dans les 10 minutes suivant l'administration et diminuaient en-dessous de la limite inférieure de détection (0,025 ng/ml) en 1,5 heure après l'administration. Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l' ASC_{0-24h} étaient similaires aux jours

7 et 14 et étaient d'environ 0,08 ng/ml et 0,09 ng•h/ml, respectivement, ce qui indique qu'un état d'équilibre des concentrations de bimatoprost était atteint au cours de la première semaine du traitement par voie ophtalmique.

Le bimatoprost se distribue modérément dans les tissus corporels et chez l'être humain, son volume de distribution systémique à l'état d'équilibre est de 0,67 l/kg. Dans le sang humain, le bimatoprost se trouve principalement dans le plasma. Le taux de liaison du bimatoprost aux protéines plasmatiques est d'environ 88 %.

Le bimatoprost est le principal composé circulant dans le sang dès qu'il atteint la circulation systémique après administration oculaire. Le bimatoprost subit ensuite une oxydation, une N-déséthylation et une glucuroconjugaison aboutissant à la formation de divers métabolites.

Le bimatoprost s'élimine principalement par excrétion rénale. Jusqu'à 67 % d'une dose administrée par voie intraveineuse à des volontaires sains était excrétée dans l'urine et 25 % de la dose était excrétée dans les selles. La demi-vie d'élimination déterminée après administration intraveineuse était d'environ 45 minutes ; la clairance sanguine totale était de 1,5 l/h/kg.

Caractéristiques chez les patients âgés

Après l'administration de deux doses par jour de bimatoprost 0,3 mg/ml, la valeur moyenne de l'ASC_{0-24h} était significativement plus élevée chez les patients âgés (sujets âgés de 65 ans ou plus, 0,0634 ng•h/ml) que chez les adultes jeunes sains (0,0218 ng•h/ml). Néanmoins, cette observation n'est pas cliniquement significative car l'exposition systémique restait très faible après une administration oculaire, tant chez les patients âgés que chez les sujets jeunes. Le bimatoprost ne s'accumule pas dans le sang au cours du temps et le profil de sécurité était similaire chez les patients âgés et les patients jeunes.

Timolol

Après l'administration oculaire d'un collyre en solution à 0,5 % chez des êtres humains subissant une chirurgie de la cataracte, les concentrations maximales de timolol étaient atteintes dans l'heure suivant l'administration et étaient de 898 ng/ml dans l'humeur aqueuse. Une partie de la dose subit une absorption systémique puis un métabolisme hépatique important. La demi-vie plasmatique du timolol est d'environ 4 à 6 heures. Le timolol est partiellement métabolisé par le foie et ses métabolites sont excrétés par voie rénale. Le taux de liaison du timolol aux protéines plasmatiques n'est pas élevé.

5.3 Données de sécurité préclinique

Collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml

Des études de toxicité en administration répétée par voie ophtalmique ayant évalué le collyre en solution de bimatoprost/timolol 0,3 mg/ml + 5 mg/ml avec conservateur, n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme. Le profil de sécurité oculaire et systémique des composants individuels est bien établi.

Bimatoprost

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité et cancérogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Au cours d'études réalisées chez des rongeurs, des avortements spécifiques à l'espèce ont été observés à des niveaux d'exposition systémique 33 à 97 fois plus élevés que ceux atteints chez l'être humain après une administration oculaire.

Chez le singe, l'administration quotidienne par voie ophtalmique de concentrations de bimatoprost $\geq 0,03$ % pendant 1 an a induit une augmentation de la pigmentation de l'iris et des effets périoculaires réversibles et liés à la dose, se caractérisant par une prééminence du sillon supérieur et/ou inférieur et par un élargissement de la fente palpébrale. L'augmentation de la pigmentation de l'iris semble être secondaire à une stimulation plus élevée de la production de mélanine dans les mélanocytes et non à une augmentation du nombre de mélanocytes. Aucune modification fonctionnelle ou microscopique liée à ces effets périoculaires n'a été observée, et le mécanisme d'action de ces effets périoculaires est inconnu.

Timolol

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Phosphate disodique heptahydraté
Acide citrique monohydraté E330
Hydroxyde de sodium E524 et/ou acide chlorhydrique E507 (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

D'un point de vue microbiologique, après la première ouverture, le produit peut être conservé pendant maximum 28 jours. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. Les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

3 ml de solution dans un flacon de 5 ml, en PEBD, opaque et blanc, muni d'un embout blanc Novelia (PEHD et silicone) et d'un capuchon blanc en PEHD.

Présentations : boîte contenant 1 ou 3 flacons avec 3 ml de solution.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Horus Pharma
22 Allée Camille Muffat
INEDI 5
06200 Nice
France

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

Belgique : BE521760
Luxembourg : 2018060154

- 0854909 (1*1 flacon 3 ml)
- 0854912 (1*3 flacons 3 ml)

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

Date de première autorisation : 12 janvier 2018
Date de dernier renouvellement : 29 mars 2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 01/2025