RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Combigan 2 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de solution contient:
2,0 mg de tartrate de brimonidine, équivalant à 1,3 mg de brimonidine
5,0 mg de timolol sous forme de 6,8 mg de maléate de timolol

Excipients à effet notoire
Contient du chlorure de benzalkonium 0,05 mg/ml.
Contient des phosphates 10,58 mg/ml.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution (gouttes oculaires).
Solution limpide jaune-verdâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients présentant un glaucome chronique à angle ouvert ou une hypertension oculaire, associé à une réponse insuffisante aux bêta-bloquants topiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Posologie recommandée chez les adultes (y compris chez les patients âgés)
La dose recommandée est d'une goutte de Combigan dans l'œil (les yeux) affecté(s) deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle.

Population pédiatrique
Combigan est contre-indiqué chez les nouveau-nés et les jeunes enfants (de moins de 2 ans) (voir rubrique 4.3 Contre-indications, rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, rubrique 4.8 Effets indésirables et rubrique 4.9 Surdosage).

La sécurité et l'efficacité de Combigan n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents (de 2 à 17 ans), son utilisation est donc déconseillée chez ces patients (voir aussi rubrique 4.4, rubrique 4.8 et rubrique 4.9).

Utilisation chez les insuffisants rénaux et hépatiques
Combigan n'a pas été étudié chez les patientsatteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique. En conséquence, il doit être utilisé avec précaution chez ces patients.

Mode d'administration
Comme c'est le cas avec tous les collyres, afin de réduire le risque d'absorption systémique, il est recommandé de comprimer le sac lacrymal au niveau du canthus interne (occlusion du punctum) ou de fermer les paupières pendant deux minutes. Ceci doit être fait immédiatement après l'instillation de chaque goutte. Ceci peut entraîner une diminution des effets secondaires systémiques et une augmentation de l'activité locale.
Afin d'éviter une contamination de l'œil ou du collyre, ne pas mettre l'extrémité du compte-goutte au contact d'aucune surface.

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Population pédiatrique
La prudence est de mise chez les enfants de 2 ans et plus, en particulier ceux qui se trouvent dans la tranche d'âge de 2 à 7 ans et/ou qui pèsent 20 kg ou moins. Ces patients feront également l'objet d'une étroite surveillance en raison de l'incidence élevée et la sévérité de somnolence. La sécurité et l'efficacité de Combigan chez les enfants et les adolescents (de 2 à 17 ans) n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2 et rubrique 4.8).

Affections oculaires
Lors des essais cliniques, certains patients ont présenté des réactions oculaires de type allergique avec Combigan (conjonctivite allergique et blépharite allergique). Une conjonctivite allergique a été observée chez 5,2% des patients. Sa survenue se situait en général entre le 3e et le 9e mois et a entraîné un arrêt du traitement dans 3,1% des cas. Une blépharite allergique a été peu fréquemment (<1%) rapportée. En cas de réaction allergique, le traitement par Combigan doit être interrompu.

Des réactions d'hypersensibilité oculaire tardives ont été déclarées avec une solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 %, certaines ayant été signalées comme associées à une augmentation de la pression intraoculaire.
Combigan n'a pas été étudié chez les patients souffrant de glaucome à angle fermé.

Effets systémiques
Comme d'autres agents ophtalmiques à usage local, une absorption systémique de Combigan est possible. Aucune augmentation de l'absorption systémique de chacune des substances actives n'a été observée. Etant donné que le timolol est un bêta-bloquant, les mêmes types d'effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et autres que ceux observés avec les bêta-bloquants systémiques peuvent survenir. L'incidence des effets indésirables systémiques après une administration ophtalmique topique est inférieure à celle d'une administration systémique. Pour réduire l'absorption systémique, voir la rubrique 4.2.

Affections cardiaques

Des réactions cardiaques ont été déclarées y compris, dans de rares cas, des décès liés à une insuffisance cardiaque suite à l'administration de timolol. Chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires (p. ex. coronaropathie, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et d'hypotension, le traitement par bêta-bloquants doit être soigneusement évalué et un traitement par d'autres substances actives doit être envisagé. Les patients atteints de maladies cardiovasculaires doivent être surveillés afin de rechercher des signes d'aggravation de ces maladies et des effets indésirables.

En raison de leur effet dromotrope négatif, les bêta-bloquants ne doivent être prescrits qu'avec prudence aux patients atteints d'un bloc cardiaque de premier degré.
Comme avec les bêta-bloquants systémiques, si l'interruption du traitement est nécessaire chez des patients souffrant de coronaropathie, le traitement doit être arrêté progressivement pour éviter des troubles du rythme cardiaque, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

Affections vasculaires
Combigan doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de troubles circulatoires périphériques sévères (c'est-à-dire de formes sévères de la maladie de Raynaud ou du syndrome de Raynaud).

Affections respiratoires
Des réactions respiratoires, dont des décès dû à un bronchospasme chez les patients asthmatiques, ont été signalées après l'administration de certains bêta-bloquants ophtalmiques.
Combigan doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée et seulement si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque potentiel.

Hypoglycémie/diabète
Les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets à des hypoglycémies spontanées ou chez les patients présentant un diabète instable dans la mesure où les bêta-bloquants sont susceptibles de masquer les signes et les symptômes d'une hypoglycémie aiguë.

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

Combigan doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'acidose métabolique et de phéochromocytome non traité.

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

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

Réactions anaphylactiques
Les patients traités par bêta-bloquants et ayant des antécédents d'atopie ou de réactions anaphylactiques sévères à différents allergènes peuvent être plus réactifs à des administrations répétées de tels allergènes et ne pas répondre aux doses d'adrénaline habituellement utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques.

Décollement de la choroïde
Des décollements de la choroïde ont été signalés lors de l'administration de traitements diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse (p. ex. timolol, acétazolamide) après une chirurgie filtrante.

Anesthésie chirurgicale
Les préparations ophtalmiques à base de bêta-bloquants peuvent bloquer les effets bêta-agonistes systémiques de l'adrénaline par exemple. L'anesthésiste doit être informé lorsque le patient reçoit du timolol.

Chlorure de benzalkonium
Le conservateur contenu dans Combigan, à savoir le chlorure de benzalkonium, est connu pour provoquer une irritation des yeux, des symptômes du syndrome de l'œil sec et peut affecter le film lacrymal et la surface de la cornée en cas d'utilisation prolongée. Retirer les lentilles de contact avant l'application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. Le chlorure de benzalkonium est connu pour modifier la couleurs des lentilles de contact souples. Eviter tout contact avec les lentilles de contact souples.
Combigan doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'œil sec et ceux présentant un risque d'endommagement de la cornée. Les patients doivent être surveillés en cas d'utilisation prolongée.

Phosphates
Combigan contient des phosphates, qui peuvent causer dans de très rares cas, des taches opaques sur la cornée en raison de l'accumulation de calcium pendant le traitement.

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

Aucunes études d'interaction n'ont été réalisées avec la combinaison fixe brimonidine-timolol. Bien qu'aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'ait pas été conduite avec Combigan, la possibilité théorique d'observer un effet additif ou une potentialisation avec les dépresseurs du SNC (alcool, barbituriques, opiacés, sédatifs ou anesthésiques) doit être prise en considération.

Des effets additifs ayant pour conséquence une hypotension et/ou une bradycardie marquée peuvent en théorie se produire quand les bêta-bloquants ophtalmiques en collyre sont administrés en association avec des inhibiteurs calciques oraux, des bêta-bloquants, des antiarythmiques (notamment l'amiodarone), des glucosides digitaliques, des parasympathomimétiques ou de la guanéthidine. De plus, une hypotension a été rapportée dans de très rares cas (<1 sur 10 000) après l'application de brimonidine. La prudence est donc recommandée quand Combigan est administré en association avec des antihypertenseurs systémiques.

Des mydriases résultant de l'utilisation concomitante de bêta-bloquants ophtalmiques et d'adrénaline (épinéphrine) ont été occasionnellement rapportées Les bêta-bloquants sont susceptibles d'augmenter l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques. Les bêta-bloquants peuvent masquer les signes et les symptômes d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

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

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

L'utilisation concomitante d'un bêta-bloquant et d'anesthésiques peut atténuer la tachycardie de compensation et augmenter le risque d'hypotension (voir rubrique 4.4); par conséquent, l'anesthésiste doit être informé que le patient est traité par Combigan.

La prudence est de mise en cas d'utilisation concomitante de Combigan avec des produits de contraste iodés ou de lidocaïne administrée par voie intraveineuse.

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

Aucune donnée n'est disponible sur les taux de catécholamines circulantes après administration de Combigan. La prudence est néanmoins recommandée chez les patients qui prennent des médicaments susceptibles de modifier le métabolisme et le captage des amines circulantes, par exemple la chlorpromazine, le méthylphénidate et la réserpine.

La prudence est conseillée lors de l'instauration (ou du changement de la dose) d'un traitement systémique concomitant (quelle que soit la forme pharmaceutique) pouvant interagir avec les agonistes α-adrénergiques ou interférer sur leur activité, c.-à-d. les agonistes ou antagonistes des récepteurs adrénergiques (isoprénaline, prazosine).

Bien qu'aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'ait pas été menée avec Combigan, il faut envisager la possibilité théorique d'un effet additif sur la baisse de la PIO avec les prostamides, les prostaglandines, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et la pilocarpine.

La brimonidine est contre-indiquée chez les patients traités par inhibiteurs de la monoamine oxydase et par des antidépresseurs qui affectent la transmission noradrénergique (par exemple, antidépresseurs tricycliques et miansérine ; voir rubrique 4.3). Les patients qui ont reçu un traitement par IMAO devront respecter un délai de 14 jours après l'arrêt de ce traitement, avant de débuter un traitement par Combigan.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Tartrate de brimonidine

Il n'existe pas de données appropriées sur l'utilisation du tartrate de brimonidine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à de fortes doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique). Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu.

Timolol

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses significativement supérieures à celles qui sont utilisées dans la pratique clinique (voir rubrique 5.3).

Les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence de signe de malformation mais ont montré un risque de retard de croissance intra-utérin après une exposition à des bêta-bloquants par voie orale.
De plus, des signes et symptômes évocateurs d'un blocage bêta-adrénergique (par ex. bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né lorsque les bêta-bloquants étaient administrés jusqu'à l'accouchement. Dès lors, si Combigan est administré pendant la grossesse jusqu'au moment de l'accouchement, le nouveau-né doit être étroitement surveillé durant les premiers jours de sa vie.

Allaitement

Tartrate de brimonidine

On ne sait pas si la brimonidine est excrétée dans le lait maternel chez la femme mais elle l'est chez le rat.

Timolol

Les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques de timolol en collyre, il est peu probable que la quantité présente dans le lait maternel soit suffisante pour induire des symptômes cliniques de blocage bêta-adrénergique chez le nourrisson. Pour réduire l'absorption systémique, voir la rubrique 4.2.

Combigan ne doit pas être utilisé par les femmes qui allaitent.

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

Combigan a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Combigan est susceptible de causer une vision floue transitoire, des troubles visuels, une fatigue et/ou une somnolence qui peuvent gêner la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Le patient doit attendre la disparition de ces symptômes avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

D'après des données cliniques obtenues sur une période de 12 mois, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été une hyperémie conjonctivale (chez approximativement 15 % des patients) et des sensations de brûlure oculaire (chez approximativement 11 % des patients). Dans la majorité des cas, ces réactions ont été légères et elles ont entraîné un arrêt du traitement chez seulement 3,4 % et 0,5 % des patients, respectivement.

Les effets indésirables suivants ont été signalés durant les essais cliniques menés avec Combigan et depuis sa mise sur le marché:

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.
Les terminologies suivantes ont été utilisées afin de classer la survenue d'effets indésirables:
Très fréquent (≥1/10)
Fréquent (≥1/100, <1/10)
Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100)
Rare (≥1/10 000, <1/1 000)
Très rare (<1/10 000)
Fréquence indéterminée (ne peut être estimé à partir des données disponibles)

Tableau 1: Liste des effets indésirables rapportés lors des essais cliniques avec Combigan et depuis la mise sur le marché de Combigan

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections oculaires	Très fréquent	Hyperhémie conjonctivale Sensations de brûlure
	Fréquent	Sensations de picotement dans l'œil Conjonctivite allergique Erosion de la cornée Kératite ponctuée superficielle Prurit oculaire Folliculose conjonctivale Troubles de la vision Blépharite, Epiphora Sécheresse oculaire Ecoulement oculaire Douleur oculaire Irritation oculaire Sensation de corps étranger dans l'œil
	Peu fréquent	Diminution de l'acuité visuelle Œdème conjonctival Conjonctivite folliculaire Blépharite allergique Conjonctivite Corps flottants du vitré Asthénopie Photophobie Hypertrophie papillaire Douleurs de la paupière Blanchiment conjonctival Œdème de la cornée Infiltrats cornéens Décollement du vitré
	Fréquence indéterminée	Vision floue
Affections psychiatriques	Fréquent	Dépression
Affections du système nerveux	Fréquent	Somnolence Céphalées
	Peu fréquent	Vertiges Syncope
Affections cardiaques	Peu fréquent	Insuffisance cardiaque congestive Palpitations
	Fréquence indéterminée	Arythmie Bradycardie Tachycardie
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
	Fréquence indéterminée	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Rhinite Sécheresse nasale
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Sécheresse buccale
	Peu fréquent	Dysgueusie Nausées Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Œdème des paupières Prurit des paupières

		Erythème des paupières
	Peu fréquent	Eczéma allergique de contact
	Fréquence indéterminée	Erythème facial
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Asthénie

D'autres effets indésirables ont été rapportés avec l'un des composants, et sont également susceptibles d'être observés avec Combigan:

Tableau 2: Liste des effets indésirables supplémentaires observés avec la brimonidine et pouvant potentiellement survenir avec Combigan

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable
Affections oculaires	Iritis Iridocyclite (uvéite antérieure) Myosis
Affections psychiatriques	Insomnie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Symptômes respiratoires supérieurs Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Symptômes gastro-intestinaux
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions allergiques systémiques
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité Réaction cutanée y compris érythème, œdème du visage, prurit et éruption cutanée Vasodilatation

Dans les cas où la brimonidine faisait partie du traitement médical d'un glaucome congénital, des symptômes de surdosage de brimonidine – tels que perte de conscience, léthargie, somnolence, hypotension, hypotonie, bradycardie, hypothermie, cyanose, pâleur, dépression respiratoire et apnée – ont été signalés chez des nouveau-nés et des jeunes enfants (moins de 2 ans) recevant de la brimonidine (voir rubrique 4.3).

Une incidence et une sévérité élevées de la somnolence ont été rapportées chez les enfants de 2 ans et plus, et plus particulièrement chez des enfants se situant dans la tranche d'âge de 2 à 7 ans et/ou pesant 20 kg ou moins (voir rubrique 4.4).

Timolol

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

L'incidence des effets indésirables systémiques après une administration ophtalmique topique est inférieure à celle d'une administration systémique. Pour réduire l'absorption systémique, voir la rubrique 4.2.

Tableau 3: Liste des effets indésirables supplémentaires qui ont été observés avec des bêta-bloquants ophtalmiques et pouvant potentiellement survenir avec Combigan

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques systémiques y compris angio-œdème, urticaire, éruption cutanée localisée et généralisée, prurit, réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie
Affections psychiatriques	Insomnie Cauchemars

	Perte de mémoire Hallucination
Affections du système nerveux	Accident vasculaire cérébral Ischémie cérébrale Aggravation des signes et symptômes de myasthénie grave Paresthésie
Affections oculaires	Kératite Décollement de la choroïde après chirurgie filtrante (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) Conjonctivite Œdème maculaire cystoïde Baisse de la sensibilité cornéenne Erosion de la cornée Ptose Diplopie Pseudopemphigoïde Modifications réfractives
Affections cardiaques	Douleur thoracique Œdème Bloc auriculo-ventriculaire Arrêt cardiaque Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	Syndrome de Raynaud, mains et pieds froids
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchospasme (principalement chez des patients présentant une maladie bronchospastique préexistante) Dyspnée Toux
Affections gastro-intestinales	Dyspepsie Douleurs abdominales Vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie Eruption psoriasiforme ou aggravation du psoriasis Eruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysfonction sexuelle Diminution de la libido
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue

Effets indésirables rapportés avec les collyres contenant des phosphates:
Quelques cas rares de calcification cornéenne ont été signalés en association avec l'utilisation de gouttes contenant des phosphates chez certains patients atteints de cornées gravement endommagées.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. 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.notifieruneffetindesirable.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

De rares cas de surdosage avec Combigan chez l'homme n'ont pas été associés à une issue défavorable. Le traitement du surdosage inclut des mesures de soutien et un traitement symptomatique ; les voies respiratoires du patient doivent être dégagées.

Brimonidine

Surdosage ophtalmique (adultes)
Dans les cas déclarés, les événements signalés ont généralement été ceux déjà énumérés comme effets indésirables.

Surdosage systémique résultant d'une ingestion accidentelle (adultes)
Les informations concernant l'ingestion accidentelle de brimonidine chez l'adulte sont très limitées. Le seul événement indésirable déclaré à ce jour est l'hypotension. Selon la déclaration, l'épisode d'hypotension a été suivi par une hypertension rebond. D'après les déclarations reçues, des surdosages oraux avec d'autres alpha-2-stimulants ont provoqué des symptômes tels qu'hypotension, asthénie, vomissements, léthargie, sédation, bradycardie, arythmie, myosis, apnée, hypotonie, hypothermie, dépression respiratoire et crises convulsives.

Population pédiatrique
Des notifications d'effets indésirables graves suite à l'ingestion accidentelle de brimonidine en solution ophtalmique par des sujets pédiatriques ont été publiées ou déclarées. Les sujets ont présenté des symptômes de dépression du système nerveux central (SNC), typiquement coma temporaire ou faible niveau de conscience, léthargie, somnolence, hypotonie, bradycardie, hypothermie, pâleur, dépression respiratoire et apnée, ayant nécessité une admission en soins intensifs avec intubation si nécessaire. Un rétablissement complet a été rapporté chez tous les sujets, en général dans les 6 à 24 heures.

Timolol

Les symptômes d'un surdosage de timolol par voie systémique sont : bradycardie, hypotension, bronchospasme, céphalées, vertiges et arrêt cardiaque. Une étude menée chez des patients a indiqué que le timolol n'est pas éliminé facilement par dialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments ophtalmologiques – antiglaucomateux et myotiques – bêta-bloquants – timolol en associations

Code ATC : S01ED51

Mécanisme d'action

Combigan contient deux substances actives : le tartrate de brimonidine et le maléate de timolol. Ces deux composants diminuent la pression intraoculaire (PIO) élevée par des mécanismes d'action complémentaires ; cet effet combiné résulte en une baisse additionnelle de la PIO comparée à celle induite par l'un ou l'autre principe actif en monothérapie. Combigan a un délai d'action rapide.

Le tartrate de brimonidine est un agoniste des récepteurs alpha$_2$-adrénergiques qui est 1000 fois plus sélectif pour les récepteurs adrénergiques de type alpha$_2$ que pour ceux de type alpha$_1$. Cette sélectivité résulte en l'absence de mydriase et de vasoconstriction des microvaisseaux associée aux xénogreffes de rétine humaine.

On pense que le tartrate de brimonidine diminue la PIO en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse par la voie uvéosclérale et en réduisant la production d'humeur aqueuse.

Le timolol est un inhibiteur non sélectif des récepteurs bêta$_1$- et bêta$_2$-adrénergiques qui n'a pas d'activité sympathomimétique intrinsèque significative ni d'action dépressive directe sur le myocarde ou d'effet anesthésique local (stabilisateur des membranes). Le timolol abaisse la PIO en réduisant la production d'humeur aqueuse. Son mécanisme d'action précis n'est pas clairement élucidé, mais il est probable qu'il fasse intervenir une inhibition de l'augmentation de la synthèse d'AMP cyclique induite par une stimulation bêta-adrénergique endogène.

Effets cliniques

Dans trois études cliniques contrôlées en double insu, Combigan (deux fois par jour) a produit une baisse additionnelle de la PIO diurne moyenne cliniquement significative par rapport à celles observées avec le timolol (deux fois par jour) et la brimonidine (deux ou trois fois par jour) en monothérapie.

Dans une étude conduite sur des patients dont la PIO était insuffisamment contrôlée après 3 semaines minimum d'essai d'un traitement en monothérapie, des baisses additionnelles de la PIO diurne moyenne atteignant respectivement 4,5, 3,3 et 3,5 mmHg, ont été observées durant les 3 mois de traitement par Combigan (deux fois par jour), timolol (deux fois par jour) et brimonidine (deux fois par jour). Dans cette étude, une baisse additionnelle significative de la PIO au creux a pu être démontrée par rapport à la brimonidine mais pas par rapport au timolol ; une tendance positive a cependant été observée, avec une supériorité constatée à tous les autres points d'évaluation. Dans les données poolées des 2 autres études, une supériorité statistique versus timolol a été démontrée à tous les points d'évaluation.

De plus, la baisse de la PIO produite par Combigan a été constamment non inférieure à celle observée avec un traitement d'appoint associant la brimonidine et le timolol (deux fois par jour dans tous les cas).

Il a été démontré que la baisse de la PIO produite par Combigan s'était maintenue durant les études en double insu allant jusqu'à 12 mois.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Combigan

Les concentrations plasmatiques en brimonidine et timolol ont été déterminées durant une étude croisée comparant les monothérapies à Combigan chez des sujets sains. Aucune différence statistiquement significative des aires sous la courbe (ASC) de la brimonidine et du timolol n'a été détectée entre Combigan et les deux monothérapies. Chez les patients traités par Combigan, les C_{max} plasmatiques moyennes en brimonidine et timolol ont été respectivement de 0,0327 et 0,406 ng/ml.

Brimonidine

Chez l'homme, les concentrations plasmatiques en brimonidine mesurées après l'administration oculaire d'un collyre en solution à 0,2 % sont basses. La brimonidine n'est pas largement métabolisée dans l'œil humain, et son taux de liaison aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 29 %. La demi-vie systémique apparente moyenne est voisine de 3 heures après administration locale chez l'homme.

La brimonidine est bien absorbée et rapidement éliminée après une administration orale chez l'homme. La majeure partie de la dose (environ 74 % de la dose) était excrétée dans l'urine sous la forme de métabolites en cinq jours ; la brimonidine n'était pas détectée sous forme inchangée dans l'urine. Des études menées *in vitro* sur des foies animaux et humains ont indiqué que le métabolisme fait largement intervenir l'aldéhyde-oxydase et le cytochrome P450. En conséquence, l'élimination systémique semble être principalement due à un métabolisme hépatique.

La brimonidine est liée de façon importante et réversible à la mélanine dans les tissus oculaires, sans effets indésirables quelconques. L'accumulation n'a pas lieu en l'absence de mélanine.

La brimonidine ne subit pas un métabolisme important dans l'œil humain.

Timolol

Le pic des concentrations en timolol a atteint 898 ng/ml dans l'humeur aqueuse, une heure après l'administration oculaire d'un collyre en solution à 0,5 % chez des sujets subissant une chirurgie de la cataracte. Une partie de la dose passe dans la circulation générale où elle est métabolisée de façon importante par le foie. La demi-vie plasmatique du timolol est de l'ordre de 7 heures. Le timolol est partiellement métabolisé dans le foie et excrété par les reins avec ses métabolites. Le taux de liaison du timolol aux protéines plasmatiques est faible.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le profil de sécurité oculaire et systémique de chaque principe actif est bien établi. Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des études supplémentaires de toxicologie oculaire en administration répétée de Combigan n'ont pas davantage révélé de risque particulier pour l'homme.

Brimonidine

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

Timolol

Dans les études chez l'animal, les bêta-bloquants ont montré qu'ils pouvaient réduire le flux sanguin ombilical, réduire la croissance fœtale, retarder l'ossification et augmenter la mortalité fœtale et postnatale mais sans tératogénicité. Avec le timolol, on a observé, à de fortes doses maternelles, une embryotoxicité (résorption) chez le lapin et une fœtotoxicité (retard de l'ossification) chez le rat. Les études de tératogénicité chez la souris, le rat et le lapin, à des doses de timolol par voie orale allant jusqu'à 4 200 fois la dose quotidienne de Combigan chez l'homme, n'ont pas révélé de malformation fœtale.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de benzalkonium
Phosphate de sodium monobasique monohydraté
Phosphate de sodium dibasique heptahydraté
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

21 mois.

Après première ouverture du flacon : à utiliser dans les 28 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène basse densité blanc avec bouchons à vis en polystyrène. Chaque flacon a un volume de remplissage de 5 ml.

Les présentations suivantes sont disponibles : boîtes contenant 1 ou 3 flacons de 5 ml. 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

AbbVie S.A.
Avenue Einstein 14
1300 Wavre
Belgique

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

BE : BE280052
LU : 2006040018

- 0431057 (1*1 flacon 5 ml)
- 0436862 (1*3 flacon 5 ml)

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

Date de première autorisation : 13 février 2006
Date de dernier renouvellement : 30 mars 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2025