ANSM - Mis à jour le : 13/02/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

COMBIGAN 2 mg/mL + 5 mg/mL, collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Brimonidine ..... 1,3 mg
sous forme de 2,0 mg de tartrate de brimonidine
Timolol..... 5,0 mg
sous forme de 6,8 mg de maléate de timolol

Pour 1 mL de solution

Excipients à effet notoire : 1 mL de solution contient 0,05 mg de chlorure de benzalkonium et 10,58 mg de phosphates.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution (collyre).

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, ayant 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 ou les yeux affectés deux fois par jour, les instillations devant être effectuées à 12 heures d'intervalle environ.

Population pédiatrique

COMBIGAN est contre-indiqué chez les nouveau-nés et les nourrissons âgés de moins de 2 ans (voir la rubrique 4.3 Contre-indications, rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, section 4.8 Effets indésirables et section 4.9 Surdosage).

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

Utilisation chez les insuffisants rénaux ou hépatiques

COMBIGAN n'a pas été étudié chez les patients atteints 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 la possibilité d'une absorption systémique, il est recommandé de comprimer le sac lacrymal au niveau du canthus interne (occlusion ponctuelle) ou de fermer les paupières pendant deux minutes. Ceci doit être fait immédiatement après l'instillation de chaque goutte. Cette pratique vise à minimiser les effets indésirables systémiques et à favoriser l'action locale du collyre.
Afin de prévenir une contamination de l'œil ou de la solution, éviter tout contact de l'embout avec une autre surface.

En cas d'utilisation concomitante de plusieurs médicaments ophtalmiques 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.

- Hyperréactivité des bronches y compris asthme bronchique ou antécédents d'asthme bronchique, broncho-pneumopathie chronique obstructive sévère.

- Bradycardie sinusale, syndrome de dysfonctionnement 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 nourrissons (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

Les enfants de 2 ans ou plus, en particulier ceux âgés de 2 à 7 ans et/ou de poids inférieur ou égal à 20 kg, doivent être traités avec précaution et étroitement surveillés en raison de l'incidence élevée et de la sévérité de la somnolence. La sécurité et l'efficacité de COMBIGAN chez les enfants et les adolescents (2 à 17 ans) n'ont pas été établies (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Troubles 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 3 ème et le 9ème mois et a entraîné un arrêt du traitement dans 3,1% des cas. Une blépharite allergique a été peu fréquemment rapportée (1%). En cas de réaction allergique, le traitement par COMBIGAN doit être interrompu.

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

COMBIGAN n'a pas été étudié chez les patients atteints 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. En raison de la présence d'un composant bêta-adrénergique, le timolol, des effets indésirables cardiovasculaires, pulmonaires et autres effets indésirables similaires à ceux rapportés avec les bêta-bloquants par voie systémique, sont susceptibles de se produire. L'incidence des effets indésirables systémiques après une administration ophtalmique topique est plus faible qu'après une administration systémique. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Troubles cardiaques

Après administration de timolol, des réactions cardiaques ont été rapportées, y compris, rarement, des décès associés à une insuffisance cardiaque. Chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires (par exemple, cardiopathie coronarienne, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) associés à une hypotension, le traitement par bêta-bloquants doit être soigneusement évalué et il convient d'envisager l'utilisation d'autres substances actives. Les patients atteints de maladies cardiovasculaires doivent être surveillés afin de dépister tout signe d'aggravation de leur maladie et d'effets indésirables.

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

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

Troubles vasculaires

Il convient de traiter avec prudence les patients atteints de troubles/perturbations sévères de la circulation périphérique (c'est-à-dire les formes sévères de la maladie de Raynaud ou du syndrome de Raynaud).

Troubles respiratoires

Des réactions respiratoires, dont des décès dus à un bronchospasme chez des patients asthmatiques, ont été rapportées après l'administration de certains bêta-bloquants ophtalmiques.

COMBIGAN doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère/modérée et uniquement si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque potentiel.

Hypoglycémie/diabète

Les inhibiteurs bêta-adrénergiques doivent être administrés avec prudence chez les patients ayant une tendance à l'hypoglycémie spontanée et chez les patients atteints de diabète instable, car les bêta-bloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'hypoglycémie aiguë.

Hyperthyroïdisme

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

COMBIGAN doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'acidose métabolique et de phéochromocytome non traité.

Maladies de la cornée

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

Autres agents bêta-bloquants

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

Réactions anaphylactiques

Durant un traitement par des bêta-bloquants, les patients qui ont des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique sévère à divers allergènes peuvent se montrer plus sensibles aux expositions répétées à ces allergènes ou réfractaires à l'adrénaline aux doses habituellement utilisées pour le traitement des réactions anaphylactiques.

Décollements de la choroïde

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

Anesthésie chirurgicale

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

Chlorure de benzalkonium

Le conservateur contenu dans COMBIGAN, le chlorure de benzalkonium, peut entraîner une irritation oculaire, des symptômes de sécheresse oculaire et peut endommager le film lacrymal et la surface cornéenne en cas d'utilisation prolongée. Les porteurs de lentilles de contact doivent les retirer avant d'effectuer l'instillation et attendre 15 minutes au moins avant de les remettre. Le chlorure de benzalkonium est susceptible de modifier la couleur des lentilles de contact souples. Eviter tout contact avec les lentilles de contact souples.

COMBIGAN doit être utilisé avec précautions chez les patients atteints de sécheresse oculaire et chez les patients dont l'état de la cornée peut être endommagé. Les patients doivent faire l'objet d'un suivi en cas d'utilisation prolongée.

Phosphates

COMBIGAN contient du phosphate, qui peut entraîner dans de rares cas des taches opaques sur la cornée en raison d'une accumulation de calcium pendant le traitement.

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

Aucune étude d'interaction n'a été menée avec l'association fixe brimonidine/timolol. Bien qu'aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'ait été conduite avec COMBIGAN, la possibilité théorique d'observer un effet additif ou une potentialisation avec les dépresseurs du système nerveux central (alcool, barbituriques, opiacés, sédatifs ou anesthésiques) doit être prise en considération.

Des effets additifs ayant pour conséquence une hypotension et/ou une bradycardie marquée pourraient se produire quand une solution ophtalmique contenant des bêta-bloquants est administrée en association avec des inhibiteurs calciques, des bêta-bloquants adrénergiques, des antiarythmiques (incluant l'amiodarone), des glucosides digitaliques, des parasympathomimétiques ou la guanéthidine. De plus, une hypotension a été rapportée dans de très rares cas (1 sur 10 000) après l'instillation de brimonidine. La prudence est donc recommandée quand COMBIGAN est administré en association avec des antihypertenseurs par voie systémique.

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 en outre masquer les signes et symptômes d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

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

Une potentialisation du blocage bêta-adrénergique systémique (par ex. baisse de la fréquence cardiaque, dépression) a été décrite au cours d'un traitement associant des inhibiteurs du CYP2D6 (par exemple : quinidine, fluoxétine, paroxétine) et du 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 de COMBIGAN avec des produits de contraste iodés ou lors d'une administration intraveineuse de lidocaïne.

La cimetidine, 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'initiation (ou du changement de la dose) d'un traitement systémique concomitant (indépendamment de la forme pharmaceutique) pouvant interagir avec les agonistes α-adrénergiques ou interférer sur leur activité, c'est à dire des agonistes ou antagonistes des récepteurs adrénergiques (par exemple : isoprénaline ou prazosine).

Bien qu'aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'ait 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 (MAO) et chez les patients sous antidépresseurs affectant 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 avant de débuter un traitement avec COMBIGAN.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n’existe pas de donnée pertinente concernant la sécurité d’utilisation de l’association fixe brimonidine/timolol chez la femme enceinte. COMBIGAN ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse à moins d’une nécessité absolue. Pour réduire l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Tartrate de brimonidine

Il n’existe pas de données pertinentes sur l’utilisation du tartrate de brimonidine chez la femme enceinte. Les études chez l’animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à de fortes doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'homme 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 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 avant l’accouchement. Si COMBIGAN est administré avant l’accouchement, le nouveau-né doit être étroitement surveillé durant les premiers jours de sa vie.

Allaitement

Tartrate de brimonidine

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

Timolol

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

COMBIGAN ne doit pas être utilisé pendant l’allaitement.

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 de la vision, une fatigue et/ou une somnolence qui peuvent gêner la conduite des véhicules et l’utilisation des machines. Le patient doit attendre la disparition de ces symptômes avant de

conduire ou d’utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

D’après 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 reportés durant les essais cliniques menés avec COMBIGAN et depuis que COMBIGAN est commercialisé :

Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l’ordre décroissant de gravité. Pour classer la fréquence des effets indésirables les terminologies suivantes ont été utilisées :

Très fréquents (≥ 1/10) ;

Fréquents (≥ 1/100, 1/10) ;

Peu fréquents (≥ 1/1 000 à 1/100) ;

Rares (≥ 1/10 000 à 1/1 000) ;
Très rares (1/10 000) ;
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Liste des effets indésirables reportées durant les essais cliniques de COMBIGAN et depuis que COMBIGAN est commercialisé

Classe de système d’organe	Fréquence	Effets indésirables
Affections oculaires	Très fréquents	Hyperémie conjonctivale
		Sensations de brûlure.
	Fréquents	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 fréquents	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	Fréquents	Dépression
Affections du système nerveux	Fréquents	Somnolence
		Céphalées
	Peu fréquents	Vertiges
		Syncope
Affections cardiaques	Peu fréquents	Insuffisance cardiaque congestive
		Palpitations
	Fréquence indéterminée	Arythmie
		Bradycardie
		Tachycardie
Affections vasculaires	Fréquents	Hypertension
	Fréquence indéterminée	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquents	Rhinite
		Sécheresse nasale
Affections gastro-intestinales	Fréquents	Sécheresse buccale
	Peu fréquents	Dysgueusie
		Nausées
		Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquents	Œdème des paupières
		Prurit des paupières
		Erythème des paupières
	Peu fréquents	Eczéma allergique de contact
	Fréquence indéterminée	Erythème facial
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquents	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 système d'organe	Effets indésirables
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 de la peau et du tissus sous-cutané	Hypersensibilité Réactions cutanées incluant érythème, œdème facial, prurit et rash Vasodilatation

Population pédiatrique

Dans des cas où la brimonidine a été utilisée dans le cadre du traitement médical d'un glaucome congénital, des symptômes de surdosage à la brimonidine tels que perte de conscience, léthargie, somnolence, hypotension, hypotonie, bradycardie, hypothermie, cyanose, pâleur, dépression respiratoire et apnée ont été rapportés chez des nouveau-nés et nourrissons (moins de 2 ans) qui avaient reçu 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 ou plus, en particulier ceux âgés de 2 à 7 ans et/ou de poids inférieur ou égal à 20 kg (voir rubrique 4.4).

Timolol

Comme c'est le cas avec d'autres produits ophtalmiques à usage local, COMBIGAN (tartrate de brimonidine/timolol) passe dans la circulation systémique. L'absorption de timolol peut provoquer des effets indésirables similaires à ceux observés avec les bêta-bloquants systémiques.

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

Tableau 3 : Liste des effets indésirables supplémentaires observés avec les bêta-bloquants ophtalmiques et pouvant potentiellement survenir avec COMBIGAN

Système de classe d'organe	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques systémiques incluant angioedème, urticaire, éruption cutanée localisée et généralisée, prurit, anaphylaxie
Troubles du métabolisme	Hypoglycémie
Affections psychiatriques	Insomnie
	Cauchemars
	Perte de mémoire
	Hallucinations

Affections du système nerveux	Accident cérébrovasculaire
	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 Mise en garde spéciales et précautions d'emploi)
	Conjonctivite
	Œdème maculaire cystoïde
	Baisse de la sensibilité cornéenne
	Erosion cornéenne
	Ptosis
	Diplopie
	Pseudo Pemphigoïde
	Modifications réfractives
Affections cardiaques	Douleurs thoraciques Œdème Bloc auriculo-ventriculaire Arrêt cardiaque Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	Phénomène de Raynaud, mains et pieds froids
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchospasme (surtout 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	Dysfonctionnements sexuels
	Baisse de la libido
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue

Effets indésirables rapportés avec les collyres contenant des phosphates :

Quelques rares cas 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

De rares cas de surdosage avec COMBIGAN ont été rapportés chez l'homme sans conséquence délétère. En cas de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien, ainsi que des mesures de gestion des voies respiratoires doivent être mis en place.

Brimonidine

Surdosage ophtalmique (adultes)

Parmi les cas reçus, les évènements rapportés faisaient généralement partie des effets indésirables connus.

Surdosage systémique résultant d'une ingestion accidentelle (adultes)

Il existe peu d'information concernant l'ingestion accidentelle de brimonidine chez l'adulte. Le seul effet indésirable rapporté à ce jour a été l'hypotension. L'épisode hypotensif a été suivi par une hypertension rebond. Les cas rapportés de surdosage oral avec d'autres agonistes alpha2-adrénergiques ont mentionné des symptômes tels que : hypotension, asthénie, vomissements, léthargie, sédation, bradycardie, arythmies, myosis, apnée, hypotonie, hypothermie, dépression respiratoire et convulsions.

Population pédiatrique :

Plusieurs rapports d'effets indésirables graves consécutifs à l'ingestion accidentelle de brimonidine en collyre par des enfants ont été publiés ou rapportés. Les sujets ont présenté des symptômes de dépression du système nerveux central, typiquement coma temporaire, ou faible niveau de conscience, léthargie, somnolence, hypotonie, bradycardie, hypothermie, pâleur, dépression respiratoire et apnée, ayant nécessité une admission aux 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 par le timolol par voie systémique incluent : bradycardie, hypotension, bronchospasme, céphalées, vertiges et arrêt cardiaque. Une étude 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 association, 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 1 000 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 n'est pas clairement élucidé, mais il est probable qu'il fasse intervenir une inhibition de l'augmentation de la synthèse d'AMP cyclique induite par une stimulation bêta-adrénergique endogène.

Efficacité et sécurité clinique

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) ou la brimonidine (deux ou trois fois par jour) en monothérapie.

Dans une étude conduite sur des patients dont la PIO était insuffisamment contrôlée après une période minimale de 3 semaines sous n'importe quelle monothérapie, des diminutions supplémentaires de la PIO diurne moyenne de 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), respectivement. Dans cette étude, une baisse additionnelle significative de la PIO au point le plus bas n'a pu être démontrée que par rapport à la brimonidine, mais pas par rapport au timolol ; cependant une tendance positive avec une supériorité a été observée 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.

De plus, la baisse de 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).

La baisse de PIO produite par COMBIGAN a été démontrée comme 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 est peu 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 oculaire 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) est excrétée dans l'urine sous la forme de métabolites en cinq jours ; la forme inchangée de la brimonidine n'est pas détectée 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 délétères 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, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de cancérogénicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des études supplémentaires de toxicité oculaire en administration répétée ont aussi indiqué que COMBIGAN ne présente pas de risque particulier pour l'homme.

Brimonidine

Le tartrate de brimonidine n'induit aucun effet tératogène chez l'animal, mais provoque des avortements chez le lapin et un retard de croissance postnatale chez le rat pour des expositions systémiques respectivement d'environ 37 et 134 fois plus élevées que celles obtenues pour 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 post natale mais sans tératogénicité. Avec le timolol, on a observé, à de fortes doses maternelles, une embryotoxicité (résorption) chez le lapin et une foetotoxicité (retard de l'ossification) chez le rat. Il n'a pas été mis en évidence de malformation fœtale lors d'études de tératogénicité chez la souris, le rat et le lapin, à des doses de timolol par voie orale allant jusqu'à 4200 fois la dose quotidienne de COMBIGAN chez l'homme.

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 : boîte contenant 1 ou 3 flacons de 5 mL.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

ABBVIE
5/13 BOULEVARD DE LA REPUBLIQUE
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT

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

- 34009 371 722 4 0 : 5 mL en flacon (PE) : boîte de 1
- 34009 375 410 7 7 : 5 mL en flacon (PE) : boîte de 3

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]
Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]
{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I