

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrCOMBIGAN®

(Tartrate de brimonidine à 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol à 0,5 %)
Solution ophtalmique

Agoniste des récepteurs alpha-2-adrénergiques relativement sélectif et inhibiteur des récepteurs
bêta-adrénergiques

Traitement de l'hypertension oculaire

Allergan Inc.
Markham (Ontario)
L6G 0B5

Date de révision :
31 août 2015

Numéro de contrôle de la présentation : 163821

Table des matières

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION.....	3
SUMMARY PRODUCT INFORMATION	3
INDICATIONS AND CLINICAL USE.....	3
CONTRAINDICATIONS	4
ADVERSE REACTIONS.....	8
DRUG INTERACTIONS	12
DOSAGE AND ADMINISTRATION	13
OVERDOSAGE	14
ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY	15
STORAGE AND STABILITY.....	17
SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS	17
DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING	18
PART II: SCIENTIFIC INFORMATION	19
PHARMACEUTICAL INFORMATION.....	19
CLINICAL TRIALS.....	20
DETAILED PHARMACOLOGY	24
TOXICOLOGY	28
PART III: CONSUMER INFORMATION.....	34

Pr **COMBIGAN**[®]

(Tartrate de brimonidine à 0,2 % / maléate de timolol sous forme de timolol à 0,5 %)
Solution ophtalmique

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Ophthmique	Solution de tartrate de brimonidine à 0,2 % et de maléate de timolol sous forme de timolol à 0,5 %	Contient du chlorure de benzalkonium à 0,005 % comme agent de conservation. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section intitulée Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La solution ophtalmique **COMBIGAN**[®] (tartrate de brimonidine à 0,2 % et maléate de timolol sous forme de timolol à 0,5 %) est indiquée pour maîtriser la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert chronique ou d'hypertension oculaire et qui ne sont pas suffisamment sensibles à la monothérapie visant à réduire la pression intraoculaire ET lorsque l'utilisation de **COMBIGAN**[®] est considérée comme appropriée.

COMBIGAN[®] est également indiqué pour réduire la fluctuation à long terme de la PIO. En plus de maîtriser la PIO, **COMBIGAN** diminue la variabilité à long terme, ou la fluctuation, de la PIO. Ensemble, la diminution de la PIO et la réduction des fluctuations de la PIO devraient ralentir la progression de la perte du champ visuel chez les patients atteints de glaucome.

Diabétiques :

Des résultats provenant d'essais de base révèlent que la variation moyenne de la PIO par rapport aux valeurs de départ était nettement plus faible ($p < 0,001$) avec **COMBIGAN**[®] qu'avec le tartrate de brimonidine ou le maléate de timolol employés seuls tant chez les patients diabétiques que chez les patients non diabétiques. Lire la section intitulée Mises en garde et précautions pour connaître les facteurs à considérer lorsqu'on prescrit le médicament à cette population.

Patients recevant des bêta-bloquants généraux :

Des résultats provenant d'essais de base révèlent que la variation moyenne de la PIO par rapport aux valeurs de départ était nettement plus faible ($p < 0,001$) avec **COMBIGAN**[®] qu'avec le tartrate de brimonidine ou le maléate de timolol employés seuls tant chez les patients traités par des bêta-bloquants généraux que chez les patients qui ne reçoivent pas ce traitement. On sait que les bêta-bloquants topiques sont moins efficaces chez les patients traités par des bêta-bloquants généraux. Lire la section intitulée Interactions médicamenteuses. Cette analyse montre que ce n'est pas le cas avec **COMBIGAN**[®], malgré le fait que le timolol soit l'un de ses ingrédients.

Gériatrie (65 ans ou plus) :

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

Pédiatrie (moins de 18 ans) :

Le médicament n'est pas recommandé chez l'enfant. L'innocuité et l'efficacité de **COMBIGAN**[®] chez l'enfant n'ont pas été établies au cours d'études cliniques.

CONTRE-INDICATIONS

REMARQUE : **COMBIGAN**[®] est une association de tartrate de brimonidine à 0,2 % et de maléate de timolol sous forme de timolol à 0,5 %. Lorsque **COMBIGAN**[®] est prescrit, il faut consulter les monographies de produit pertinentes du tartrate de brimonidine et du maléate de timolol.

- Les patients ayant une hypersensibilité au tartrate de brimonidine, au maléate de timolol ou à l'un des ingrédients de la préparation du médicament ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section intitulée Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie de produit.
- Les patients atteints d'une maladie réactive des voies respiratoires, y compris d'asthme ou ayant des antécédents d'asthme ou de maladie pulmonaire obstructive chronique grave.
- Les patients atteints de bradycardie sinusale, de maladie du sinus, de bloc sino-auriculaire, de bloc atrio-ventriculaire de deuxième ou de troisième degré non corrigé par un stimulateur cardiaque, d'insuffisance cardiaque manifeste ou de choc cardiogénique.
- Les patients suivant un traitement par un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO).
- Les nouveau-nés et les nourrissons (les enfants de moins de 2 ans; voir EFFETS INDÉSIRABLES, *tartrate de brimonidine*).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**Général**

REMARQUE : **COMBIGAN**[®] est une association de tartrate de brimonidine à 0,2 % et de maléate de timolol sous forme de timolol à 0,5 %. Lorsque **COMBIGAN**[®] est prescrit, il faut consulter les monographies pertinentes du tartrate de brimonidine et du maléate de timolol.

POUR USAGE OPHTALMIQUE TOPIQUE SEULEMENT.

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

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

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir TOXICOLOGIE.

Cardiovasculaire

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

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

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

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

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

Endocrinien et métabolisme

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

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

Hépatique, biliaire, pancréatique

COMBIGAN[®] n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique; il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise le médicament chez ces patients.

Musculosquelettique

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

Ophthalmologique

COMBIGAN[®] ne doit pas être utilisé seul dans le traitement du glaucome à angle fermé aigu.

COMBIGAN[®] contient du chlorure de benzalkonium, un agent de conservation, qui peut être absorbé par les lentilles cornéennes souples et causer leur décoloration.

Les lentilles doivent être retirées avant l'application des gouttes et il faut attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

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

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

Troubles cornéennes: Les bêta-bloquants ophtalmologiques peuvent provoquer une sécheresse oculaire. La prudence est de rigueur lors du traitement de patients souffrant de troubles cornéennes.

Facteurs péri-opératoires à considérer

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

Les bêta-bloquants ophtalmologiques peuvent affaiblir une tachycardie compensatoire et augmenter le risque d'hypotension lors de l'utilisation concomitante avec des anesthésiques. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient utilise **COMBIGAN**[®].

Psychiatrique

COMBIGAN[®] doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de dépression.

Rénal

COMBIGAN[®] n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale; il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise le médicament chez ces patients.

Respiratoire

Il faut en général s'abstenir d'administrer des produits contenant des bêta-bloquants, y compris **COMBIGAN**[®], à des patients atteints d'une maladie respiratoire obstructive chronique d'une gravité légère ou modérée; cependant, s'il est nécessaire d'utiliser **COMBIGAN**[®] chez ces patients, il faut l'utiliser avec prudence.

Sensibilité et résistance

En raison de la présence de tartrate de brimonidine, **COMBIGAN**[®] doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une hypersensibilité connue à d'autres agonistes des récepteurs alpha-adrénergiques.

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

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

Populations particulières

Femmes enceintes : Il n'existe aucune étude valable et bien contrôlée portant sur l'administration de **COMBIGAN**[®] chez la femme enceinte. Comme les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse de l'humain au médicament, **COMBIGAN**[®] ne devrait pas être administré durant la grossesse à moins que les bienfaits possibles pour la mère l'emportent sur le risque potentiel pour le fœtus.

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

Femmes qui allaitent : Le maléate de timolol a été décelé dans le lait maternel après l'administration du médicament par voie orale et ophtalmique. On ignore si le tartrate de

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

Enfants (moins de 18 ans) : Actuellement, l'utilisation de **COMBIGAN[®]** n'est pas recommandée chez l'enfant (voir CONTRE-INDICATIONS).

Surveillance et analyses de laboratoire

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

Risques professionnels

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

Effets indésirables d'un médicament déterminés au cours des études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

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

Dans deux études cliniques incluant 385 patients traités à **COMBIGAN®** pendant une période allant jusqu'à 12 mois, les réactions indésirables liées au traitement (analyse regroupée) et signalées chez 1 % des patients ou plus ont été relevées et sont présentées ci-dessous dans le tableau 1.

Tableau 1 – Réactions indésirables liées au traitement à COMBIGAN® survenus chez 1 % des patients ou plus

Classe par système et organe Terme privilégié ^a	Traitement d'association n = 385	Tartrate de brimonidine n = 382	Maléate de timolol n = 392
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Asthénie	8 (2,1 %)	16 (4,2 %)	3 (0,8 %)
Troubles gastro-intestinales			
Sécheresse de la bouche	8 (2,1 %)	35 (9,2 %) ^b	2 (0,5 %)
Troubles du système nerveux			
Somnolence	6 (1,6 %)	14 (3,7 %)	2 (0,5 %)
Céphalée	4 (1,0 %)	13 (3,4 %) ^b	4 (1,0 %)
Troubles oculaires			
Hyperémie conjonctivale	56 (14,5 %)	87 (22,8 %) ^b	29 (7,4 %) ^c
Sensation de brûlure dans l'œil	42 (10,9 %)	28 (7,3 %)	53 (13,5 %)
Sensation de piquûre dans l'œil	24 (6,2 %)	11 (2,9 %) ^c	26 (6,6 %)
Prurit oculaire	21 (5,5 %)	42 (11,0 %) ^b	11 (2,8 %)
Conjonctivite allergique	20 (5,2 %)	36 (9,4 %) ^b	1 (0,3 %) ^c
Follicule conjonctival	19 (4,9 %)	35 (9,2 %) ^b	7 (1,8 %) ^c
Trouble visuel (vision floue)	14 (3,6 %)	16 (4,2 %)	12 (3,1 %)
Épiphora	12 (3,1 %)	19 (5,0 %)	5 (1,3 %)
Sécheresse oculaire	12 (3,1 %)	13 (3,4 %)	4 (1,0 %) ^c
Kératite ponctuée superficielle	12 (3,1 %)	5 (1,3 %)	4 (1,0 %) ^c
Érythème de la paupière	11 (2,9 %)	12 (3,1 %)	4 (1,0 %)
Blépharite	11 (2,9 %)	11 (2,9 %)	2 (0,5 %) ^c
Écoulement oculaire	10 (2,6 %)	7 (1,8 %)	3 (0,8 %) ^c
(Edème de la paupière	10 (2,6 %)	6 (1,6 %)	2 (0,5 %) ^c
Érosion de la cornée	10 (2,6 %)	5 (1,3 %)	11 (2,8 %)
Douleur oculaire	6 (1,6 %)	10 (2,6 %)	6 (1,5 %)
Irritation oculaire	6 (1,6 %)	3 (0,8 %)	5 (1,3 %)
Sensation de corps étranger	5 (1,3 %)	17 (4,5 %) ^b	7 (1,8 %)
Prurit des paupières	4 (1,0 %)	3 (0,8 %)	0 (0,0 %)
Troubles psychiatriques			
Dépression	4 (1,0 %)	3 (0,8 %)	1 (0,3 %)
Troubles vasculaires			
Hypertension	4 (1,0 %)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)

a Classe par organe et système de MedDRA et Termes privilégiés

b La fréquence des effets indésirables était nettement plus faible avec le traitement par l'association médicamenteuse qu'avec la monothérapie ($p < 0,05$)

c La fréquence des effets indésirables était nettement plus élevée avec le traitement par l'association médicamenteuse qu'avec la monothérapie ($p < 0,05$)

Effets indésirables du médicament peu courants déterminés au cours des études cliniques (< 1 %)

Troubles cardiaques : insuffisance cardiaque congestive, palpitation

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

Troubles du système nerveux : étourdissements, syncope

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales : rhinite, sécheresse nasale

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

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

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Courant : épreuves de fonction hépatique anormales

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants liés à l'utilisation de **COMBIGAN[®]** en pratique clinique ont été signalés après la commercialisation du produit. Puisque les signalements sont volontaires et proviennent d'une population de taille inconnue, il est impossible d'en estimer la fréquence.

Troubles cardiaques : bradycardie

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

Les effets indésirables additionnels suivants ont été signalés en présence d'un des composants et peuvent être des réactions indésirables potentielles attribuables à **COMBIGAN[®]** :

Tartrate de brimonidine :

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

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

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

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

Maléate de timolol :

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

Trouble cardiaques: déclenchement ou aggravation de certains troubles cardiovasculaires, pulmonaires ou autres, probablement liés aux effets généraux du blocage des récepteurs bêta-adrénergiques (voir Contre-indications, Mises en garde et Précautions), tels que bradycardie, arythmie, bloc cardiaque, bloc auriculo-ventriculaire, accident vasculaire cérébral, ischémie cérébrale, palpitations, douleur thoracique, arrêt cardiaque, œdème, insuffisance cardiaque congestive, défaillance cardiaque, œdème pulmonaire, aggravation de l'angine de poitrine.

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

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration: fatigue.

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

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

Troubles du système immunitaire : signes et symptômes de réactions allergiques, y compris anaphylaxie, angioœdème, éruption localisée et éruption généralisée, prurit, urticaire, lupus érythémateux disséminé, hypersensibilité.

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

Troubles musculo-squelettiques et systémiques : myalgie.

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

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : acouphène.

Troubles des organes de reproduction et du sein : diminution de la libido; maladie de La Peyronie, dysfonction sexuelle.

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

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

Relation causale inconnue

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

Maléate de timolol (formulation par voie générale) :

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

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

COMBIGAN® n'a fait l'objet d'aucune étude portant sur les interactions médicamenteuses.

Bêta-bloquants

Les patients qui prennent à la fois un bêta-bloquant par voie orale et **COMBIGAN®** doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler tout effet additif possible du blocage des récepteurs bêta-adrénergiques sur la pression intraoculaire et sur l'organisme en général. L'utilisation concomitante de deux bêta-bloquants topiques n'est pas recommandée.

Antihypertenseurs / glucosides cardiotoniques

Un effet additif causant une hypotension ou une bradycardie marquée est possible lorsqu'une solution ophtalmique bêta-bloquante est administrée en même temps qu'un inhibiteur calcique par voie orale, un anti-arythmiant (y compris l'amiodarone), un glucoside digitalique, un agent parasympathomimétique, de la guanéthidine ou un autre antihypertenseur.

Dépresseurs du SNC

Bien que **COMBIGAN®** n'ait pas fait l'objet d'études portant spécifiquement sur les interactions médicamenteuses, il faut envisager la possibilité d'un effet additif ou synergique avec les dépresseurs du SNC (alcool, barbituriques, opiacés, sédatifs ou anesthésiques).

Épinéphrine

Une mydriase provoquée par l'utilisation concomitante de maléate de timolol et d'épinéphrine a été signalée occasionnellement.

Quinidine

Une potentialisation du blocage des récepteurs bêta-adrénergiques (p. ex., diminution du rythme cardiaque) a été observée au cours d'un traitement concomitant par la quinidine et le maléate de timolol, peut-être parce que la quinidine inhibe le métabolisme du maléate de timolol au moyen de l'iso-enzyme, CYP2D6 du cytochrome P450.

Clonidine

Les bêta-bloquants administrés par voie orale peuvent exacerber l'hypertension de rebond qui peut suivre l'arrêt du traitement par la clonidine. Aucun cas d'exacerbation de l'hypertension de rebond n'a été signalé avec la solution ophtalmique de maléate de timolol.

Antidépresseurs tricycliques

On a rapporté que les antidépresseurs tricycliques atténuent l'effet hypotenseur de la clonidine à action générale. On ignore si l'utilisation simultanée de ces agents et de **COMBIGAN**[®] peut interférer avec la diminution de la PIO.

Il n'existe aucune donnée sur le taux de catécholamines circulantes après l'instillation de **COMBIGAN**[®]. Toutefois, la prudence est de mise dans le cas des patients qui prennent des antidépresseurs tricycliques, lesquels peuvent influencer sur le métabolisme et sur la captation des amines circulantes.

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

Les effets du médicament sur les épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

Effets du médicament sur le style de vie

Bien que **COMBIGAN**[®] n'ait pas fait l'objet d'études portant précisément sur les interactions médicamenteuses, il faut envisager la possibilité d'un effet additif ou synergique avec les dépresseurs du SNC comme l'alcool.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et ajustement de la posologie

La dose recommandée est d'une goutte de solution ophtalmique **COMBIGAN**[®] (tartrate de brimonidine à 0,2 % et maléate de timolol sous forme de timolol à 0,5 %) dans l'œil ou dans les yeux atteints, deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle.

Dose oubliée

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

Administration

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

chaque goutte.

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

Le chlorure de benzalkonium, agent de conservation contenu dans **COMBIGAN**[®], peut être absorbé par les lentilles cornéennes souples (hydrophiles). Les patients doivent attendre au moins 15 minutes après l'instillation de **COMBIGAN**[®] avant d'insérer leurs lentilles cornéennes souples.

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

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, y compris en cas d'ingestion orale accidentelle, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

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

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

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

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

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

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

Lavage gastrique : En cas d'ingestion.

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

Hypotension : Administrer un vasopresseur sympathicomimétique comme la dopamine, la dobutamine ou le lévartérénol. Pour les cas réfractaires, l'administration de chlorhydrate de glucagon se serait révélée bénéfique.

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

Insuffisance cardiaque aiguë : On recommande de commencer immédiatement le traitement habituel à base d'un dérivé digitalique, de diurétiques et d'oxygène. Dans les cas réfractaires, l'administration d'aminophylline par voie intraveineuse est recommandée. Ce traitement peut être suivi par l'administration de chlorhydrate de glucagon qui s'est révélé bénéfique.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La solution ophtalmique **COMBIGAN**[®] (tartrate de brimonidine à 0,2 % et maléate de timolol sous forme de timolol à 0,5 %) baisse la pression intraoculaire (PIO) en diminuant la production d'humeur aqueuse et en augmentant l'écoulement uvéoscléral.

COMBIGAN[®] est un traitement d'association composé de tartrate de brimonidine et de maléate de timolol. Chacune de ces composantes est utilisée séparément pour traiter la PIO chez l'humain.

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

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

Le maléate de timolol est un inhibiteur non sélectif des récepteurs bêta-adrénergiques qui se lie de façon réversible à une partie de la membrane cellulaire, le récepteur bêta-adrénergique, et inhibe ainsi la réponse biologique qui se produit habituellement lorsque le récepteur est activé. Cet antagonisme compétitif spécifique inhibe la stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques

par les catécholamines de source endogène ou exogène, lesquelles ont une activité bêta-adrénergique stimulante. Pour inverser ce blocage, il suffit d'augmenter la concentration de l'agoniste, ce qui rétablira la réponse biologique habituelle.

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

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

Pharmacodynamie

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

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

Pharmacocinétique

Absorption : Les concentrations plasmatiques de tartrate de brimonidine et de maléate de timolol ont été déterminées chez 16 volontaires en bonne santé traités par les solutions ophtalmiques **COMBIGAN**[®], **ALPHAGAN**[®] (tartrate de brimonidine) à 0,2 % ou **TIMOPTIC**[®] (maléate de timolol) USP à 0,5 % administrés deux fois par jour pendant sept jours dans le cadre d'un essai croisé complet comprenant trois périodes. On n'a observé aucune différence statistiquement significative pour ce qui est de la SSC du tartrate de brimonidine et du maléate de timolol entre **COMBIGAN**[®] et les monothérapies respectives. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) moyennes du tartrate de brimonidine dans les groupes traités à **COMBIGAN**[®] et à **ALPHAGAN**[®] à 0,2 % étaient de $0,0327 \pm 0,0150$ (n = 15) et de $0,0347 \pm 0,0226$ ng/mL (n = 16), respectivement, ce qui ne révèle aucune différence apparente. Les C_{max} moyennes du maléate de timolol dans les groupes traités à **COMBIGAN**[®] et à **TIMOPTIC**[®] USP à 0,5 % étaient de $0,406 \pm 0,216$ (n = 15) et de $0,507 \pm 0,269$ ng/mL (n = 14), respectivement. Bien que la C_{max} du maléate de timolol soit environ 20 % inférieure à celle obtenue avec le traitement à **COMBIGAN**[®], la différence n'était pas significative sur le plan statistique.

Une surveillance des taux de médicament a été menée au cours de deux études de phase III. Les concentrations plasmatiques du tartrate de brimonidine et du maléate de timolol dans le groupe recevant **COMBIGAN**[®] deux fois par jour étaient de 15 à 49 % inférieures à celles obtenues avec les monothérapies respectives. Dans le cas du tartrate de brimonidine, la différence semble être due à la posologie biquotidienne de **COMBIGAN**[®] et à la posologie trois fois par jour de **ALPHAGAN**[®].

Les concentrations plasmatiques inférieures du maléate de timolol associées à **COMBIGAN**[®], par rapport à celles du maléate de timolol à 0,5 %, semblent être liées à une absorption plus lente du maléate de timolol, laquelle peut être causée par une différence de concentrations de benzalkonium plutôt que par une interaction médicamenteuse (tartrate de brimonidine-maléate de timolol).

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

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

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

RECOMMANDATIONS TOUCHANT LA STABILITÉ ET L'ENTREPOSAGE

La solution ophtalmique **COMBIGAN**[®] (tartrate de brimonidine à 0,2 % et maléate de timolol sous forme de timolol à 0,5 %) doit être conservée à température ambiante (entre 15 et 25 °C). Garder à l'abri de la lumière.

Garder hors de la portée des enfants.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Éviter que l'embout du contenant n'entre en contact avec l'œil ou les structures avoisinantes afin d'éviter les traumatismes oculaires et la contamination de la solution.

En cas de manipulation incorrecte ou de contact entre l'embout du contenant et l'œil ou les structures avoisinantes, les solutions ophtalmiques peuvent être contaminées par des bactéries communes responsables d'infection oculaire. L'utilisation de solutions contaminées peut causer des lésions oculaires graves et une perte consécutive de la vue.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque mL de solution ophtalmique **COMBIGAN**[®] (tartrate de brimonidine à 0,2 % et maléate de timolol sous forme de timolol 0,5 %) contient 2,0 mg de tartrate de brimonidine et 5,0 mg de maléate de timolol et les ingrédients non médicinaux suivants : chlorure de benzalkonium à 0,005 % comme agent de conservation, phosphate de sodium monobasique monohydraté, phosphate de sodium dibasique heptahydraté et eau purifiée. De l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

COMBIGAN[®] est présenté en flacon compte-gouttes en plastique blanc opaque de 2,5 mL et 10 mL.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Tartrate de brimonidine

Dénomination commune : tartrate de brimonidine

Nom chimique : tartrate de 5-bromo-6-(2-imidazolidinyldénamino) quinoxaline

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

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le tartrate de brimonidine est une poudre blanchâtre allant de jaune pâle à rose pâle, dont le point de fusion est de 202 à 210 °C. Il est soluble dans l'eau (34 mg/mL) et dans le DMSO (> 60 mg/mL), légèrement soluble dans le propylène glycol (~1,0 mg/mL) et très peu soluble dans l'éthanol (0,6 mg/mL) et dans l'acétone (< 0,2 mg/mL). Le pH d'une solution aqueuse de tartrate de brimonidine à 1 % est de 3,5 à la température ambiante. La valeur du pK_a est de $7,78 \pm 0,05$.

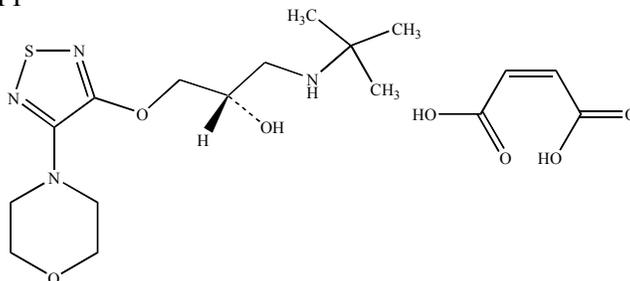
Maléate de timolol

Dénomination commune : maléate de timolol

Nom chimique : (-)-1-(tert-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)-oxy]-2-propanol maléate (1:1) (sel)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$; 432,50

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le maléate de timolol est une poudre cristalline blanche, inodore, soluble dans l'eau, le méthanol et l'éthanol. Son point de fusion est de 201,5 à 202,5 °C.

ÉTUDES CLINIQUES

Trois études cliniques ont évalué l'innocuité et l'efficacité de **COMBIGAN**[®] dans le traitement de patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire.

Une étude de phase 2 (n = 73) a été menée pour comparer l'innocuité, l'efficacité et la tolérabilité de **COMBIGAN**[®] administré 2 fois par jour, du tartrate de brimonidine à 0,2 %, administré 3 fois par jour, et du maléate de timolol à 0,5 %, administré deux fois par jour, pendant 7 jours. L'étude a montré que le traitement de courte durée à **COMBIGAN**[®] était bien toléré et que son profil d'innocuité était similaire à celui du maléate de timolol et du tartrate de brimonidine, ce traitement a également entraîné une diminution statistiquement significative et cliniquement pertinente de la PIO allant jusqu'à 7,8 mm de Hg par rapport aux valeurs de départ chez les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire.

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

Données démographiques et organisation de l'étude

Tableau 2 – Résumé des données démographiques des patients qui ont participé aux études cliniques sur le traitement de la PIO élevée dans les cas de glaucome ou d'hypertension oculaire

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

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

Résultats de l'étude

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

Les données sur l'efficacité (analyse regroupée) recueillies au cours des deux études cliniques de 12 mois sont présentées ci-dessous dans le tableau 3 :

Tableau 3 – Résumé des études -012T et -013T; Traitement de la PIO élevée chez les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire

Principaux paramètres d'évaluation	Signification statistique de COMBIGAN [®] comparé à celle du tartrate de brimonidine	Signification statistique de COMBIGAN [®] comparé à celle du maléate de timolol
PIO moyenne (heures 0, 2, 7 et 9) aux semaines 2 et 6, aux mois 3, 6 et 9 (heures 0 et 2 seulement) et au mois 12; données regroupées des études 190342-012T et 190342-013T.	La PIO moyenne était nettement moindre avec COMBIGAN [®] qu'avec le tartrate de brimonidine, administrés 3 fois par jour, aux heures 0, 2, 7 et 9 à toutes les visites de suivi ($p \leq 0,018$) à l'exception de la 9 ^e heure de la 2 ^e semaine ($p = 0,093$).	La PIO moyenne était nettement moindre avec COMBIGAN [®] qu'avec le maléate de timolol aux heures 0, 2, 7 et 9 à toutes les visites de suivi ($p < 0,001$).

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

Tableau 4 – Proportion de patients ayant une fluctuation quotidienne de l'écart-type de la PIO de moins de 3 mm de Hg et une PIO moyenne de moins de 18 mm de Hg (données regroupées des études 012T et 013T d'une durée de 12 mois)

Visite	COMBIGAN n = 384	Tartrate de brimonidine n = 381	Maléate de timolol n = 392	COMBIGAN comparé au tartrate de brimonidine valeur p^a	COMBIGAN comparé au maléate de timolol valeur p^a
Semaine 2	64,5 %	28,8 %	45,6 %	< 0,001	< 0,001
Semaine 6	65,5 %	32,0 %	48,8 %	< 0,001	< 0,001
Mois 3	64,1 %	33,1 %	44,8 %	< 0,001	< 0,001
Mois 6	61,7 %	27,0 %	43,1 %	< 0,001	< 0,001
Mois 9	49,5 %	23,5 %	34,7 %	< 0,001	< 0,001
Mois 12	58,1 %	31,6 %	41,2 %	< 0,001	< 0,001

REMARQUE : La fluctuation quotidienne correspond à l'écart-type au moment de la visite. Les patients inclus ont des données complètes pour la visite. La PIO moyenne est la PIO diurne moyenne pour la visite.

^a Valeur p pour la comparaison entre les groupes à chaque visite obtenue selon la méthode du khi carré.

Tableau 5 – Proportion de patients ayant une fluctuation d'une heure à l'autre de l'écart-type de la PIO de moins de 3 mm de Hg et une PIO moyenne de moins de 18 mm de Hg (données regroupées des études 012T et 013T d'une durée de 12 mois)

Visite	COMBIGAN n = 288	Tartrate de brimonidine n = 213	Maléate de timolol n = 327	COMBIGAN comparé au tartrate de brimonidine valeur p^a	COMBIGAN comparé au maléate de timolol valeur p^a
Heure 0	145/288 (50,3 %)	32/213 (15,0 %)	112/325 (34,5 %)	< 0,001	< 0,001
Heure 2	215/279 (77,1 %)	107/211 (50,7 %)	156/321 (48,6 %)	< 0,001	< 0,001
Heure 7	177/281 (63,0 %)	70/207 (33,8 %)	160/322 (49,7 %)	< 0,001	0,001
Heure 9	180/278 (64,7 %)	121/204 (59,3 %)	161/315 (51,1 %)	0,223	< 0,001

REMARQUE : La fluctuation horaire correspond à l'écart-type à cette heure à chaque visite. Les patients inclus ont des données complètes pour chaque visite à l'heure dite. La PIO moyenne est la PIO moyenne à toutes les visites pour l'heure dite.

^a Valeur p pour la comparaison entre les groupes à chaque visite obtenue selon la méthode du khi carré.

Au cours d'une analyse additionnelle d'un sous-groupe de patients recevant des bêta-bloquants généraux dans les études regroupées, la variation moyenne de la PIO par rapport aux valeurs de départ était nettement moindre ($p < 0,001$) avec **COMBIGAN**[®] qu'avec le tartrate de brimonidine administré 3 fois par jour ou le maléate de timolol administré 2 fois par jour. On n'a observé aucune différence significative sur le plan statistique au niveau de la diminution de la PIO entre les patients recevant des bêta-bloquants et ceux qui n'en recevaient pas dans le

groupe traité à **COMBIGAN**[®] (- 6,2 mm de Hg comparé à - 6,2 mm de Hg, $p = 0,920$) ou dans le groupe traité par le tartrate de brimonidine (- 3,7 mm de Hg comparé à - 4,1 mm de Hg, $p = 0,400$). Toutefois, les patients traités par le maléate de timolol qui recevaient en concomitance des bêta-bloquants généraux présentaient une diminution de la PIO nettement moindre que ceux qui ne prenaient pas de bêta-bloquants (- 3,8 mm de Hg comparé à - 4,9 mm de Hg, $p = 0,007$).

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

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

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

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

pression artérielle diastolique entre les groupes traités à **COMBIGAN[®]** et ceux traités par le tartrate de brimonidine n'étaient pas significatives.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Les études fonctionnelles et la liaison aux récepteurs ont permis de caractériser le tartrate de brimonidine comme un agoniste des récepteurs alpha-2-adrénergiques puissant et sélectif. Tel qu'indiqué au tableau 6, le tartrate de brimonidine est un agoniste des récepteurs alpha-2-adrénergiques plus sélectif que la clonidine et que la *p*-aminoclonidine dans les tests de fixation aux radioligands et les tests fonctionnels.

Tableau 6 – Pharmacologie des récepteurs du tartrate de brimonidine, de la clonidine et de la *p*-aminoclonidine

Composé	Fixation aux radioligands; Ki (nM)*		Fonctionnels; CE ₅₀ (nM)*	
	Alpha-1 ^a	Alpha-2 ^b	Alpha-1 ^c	Alpha-2 ^d
Tartrate de brimonidine	1 850 ± 322 (5)	1,9 ± 0,5 (6)	1 490 ± 214 (12)	1,0 ± 0,1 (24)
Clonidine	513 ± 108 (4)	3,4 ± 0,4 (6)	293 ± 47 (4)	4,4 ± 0,4 (11)
<i>p</i> -aminoclonidine	181 ± 18 (4)	7,8 ± 1,2 (2)	180 ± 10 (8)	1,9 ± 0,2 (9)

*Moyenne ± erreur-type; *n* est indiqué entre parenthèses.

^a Études des liaisons de [³H]prazosine dans le cortex cérébral humain.

^b Études de liaison de [³H]rauwolscine dans les cellules HT-29.

^c Contraction d'aorte isolée de lapins.

^d Inhibition de contractions induites électriquement dans le canal déférent isolé de lapins.

L'effet hypotensif oculaire du tartrate de brimonidine a été démontré chez des lapins, des chats et des singes normotendus ainsi que chez des lapins et des singes atteints d'hypertension oculaire. L'effet se maintient après six mois d'administration prolongée chez le lapin albinos (tableau 7).

Tableau 7 – La réponse de la PIO à l'administration prolongée de tartrate de brimonidine (2 fois par jour pendant 6 mois) chez le lapin

Concentration (%) ^a	Courte durée	Trois mois	Six mois
0,08	4,3b*	5,1*	3,8*
0,2	4,0*	6,0*	5,1*
0,5	0,2	6,0*	6,9*
0,8	1,0	6,5*	7,1*

^a Concentration basée sur le bitartrate (sous forme de sel).

^b Diminution moyenne de la PIO de l'œil traité (en mm de Hg) comparativement au témoin recevant l'excipient 2 heures après la dose du matin.

*Nettement différent des résultats des animaux recevant l'excipient (*p* < 0,05) dans l'œil traité.

L'administration 2 fois par jour pendant 28 jours de tartrate de brimonidine à 0,5 % chez le lapin et le singe a montré que les singes présentent un effet hypotensif oculaire minimal nettement diminué lors d'un traitement prolongé. Chez le lapin, l'effet minimal sur la PIO n'était pas altéré, mais l'effet maximal augmentait nettement en fonction des schémas posologiques (également confirmé par les résultats à 6 mois – voir le tableau 7).

Le mécanisme d'action de l'effet hypotensif oculaire du tartrate de brimonidine chez le lapin et le singe est principalement la suppression de la production d'humeur aqueuse. L'écoulement trabéculaire ne semblait pas touché chez le singe. Chez le lapin, un deuxième mécanisme d'action comprend l'augmentation de l'écoulement uvéoscléral.

Des études expérimentales ont montré que l'administration topique de tartrate de brimonidine entraîne la stimulation de récepteurs alpha-2-adrénergiques qui diminue la PIO chez le lapin. SKF 104078, l'antagoniste sélectif des récepteurs alpha-2 postjonctionnels, n'a pas inhibé les effets hypotensifs oculaires du tartrate de brimonidine chez le lapin, ce qui révèle que le récepteur alpha-2-adrénergique postjonctionnel vasculaire ne participe pas à la réponse de la PIO chez cette espèce. Les résultats obtenus chez le singe montrent que la PIO et la réponse cardiovasculaire au tartrate de brimonidine sont médiées par un récepteur d'imidazoline situé dans le système nerveux central (SNC). La réponse myotique au tartrate de brimonidine qui survient chez le singe est médiée par un récepteur alpha-2-adrénergique.

Lorsqu'on a évalué l'action du tartrate de brimonidine comme agent neuroprotecteur au cours d'études pharmacologiques *in vitro* et *in vivo* chez le rat, aucun effet nuisible n'a été observé sur le nerf optique.

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

Le mode d'action précis du maléate de timolol dans la baisse de la pression intraoculaire n'est pas clairement établi pour le moment, mais un test à la fluorescéine et des études tonographiques montrent que son action prédominante pourrait être liée à une diminution de la production d'humeur aqueuse. Toutefois, dans certaines études, on a également observé une légère augmentation de l'écoulement. Contrairement aux miotiques, le maléate de timolol réduit la pression intraoculaire avec peu ou pas d'effet sur l'accommodation ou la taille de la pupille. Par conséquent, des modifications de l'acuité visuelle causées par une augmentation de l'accommodation sont rares et la vision obscurcie ou trouble et la cécité nocturne causées par les miotiques ne sont pas évidentes. De plus, chez les patients atteints de cataractes, l'incapacité à voir autour des opacités lenticulaires lorsque la pupille est contractée est éludée.

Pharmacocinétique chez l'animal

Le tartrate de brimonidine et le maléate de timolol sont rapidement absorbés après l'administration de doses uniques ou multiples de solutions ophtalmiques chez le lapin. Les concentrations tissulaires maximales étaient généralement atteintes dans l'heure suivant l'administration.

Chez le lapin blanc, l'étude de distribution oculaire du médicament radiomarqué a montré un profil de distribution oculaire similaire pour le tartrate de brimonidine marqué au carbone 14 dans la solution ophtalmique **COMBIGAN**[®] (tartrate de brimonidine à 0,2 % et maléate de timolol sous forme de timolol à 0,5 %) et le tartrate de brimonidine à 0,2 %, ainsi qu'un profil de distribution similaire pour le maléate de timolol marqué au tritium de **COMBIGAN**[®] et le

maléate de timolol à 0,5 %. Le maléate de timolol et le tartrate de brimonidine sont distribués dans toutes les parties de l'œil à des concentrations relativement élevées dans la cornée, la conjonctive, l'iris, le corps ciliaire et l'humeur aqueuse après l'administration de **COMBIGAN**[®].

Après l'administration ophtalmique d'une dose unique de **COMBIGAN**[®] marqué au carbone 14 à des lapins albinos, la C_{max} du tartrate de brimonidine marqué au carbone 14 dans l'humeur aqueuse, l'iris et le corps ciliaire était de 0,677, de 1,99 et de 1,81 $\mu\text{g-eq/g}$ ou mL, respectivement. Après l'administration ophtalmique d'une dose unique de **COMBIGAN**[®] marqué au tritium à des lapins albinos, la C_{max} du maléate de timolol marqué au tritium dans l'humeur aqueuse, l'iris et le corps ciliaire était de 2,51, de 6,65 et de 5,75 $\mu\text{g-eq/g}$ ou mL, respectivement. Après l'administration d'une dose unique de solution ophtalmique de tartrate de brimonidine marqué au carbone 14 à 0,2% (**ALPHAGAN**[®]), la C_{max} du tartrate de brimonidine marqué au carbone 14 dans l'humeur aqueuse, l'iris et le corps ciliaire était de 0,505, de 1,30 et de 1,21 $\mu\text{g-eq/g}$ ou mL, respectivement. Après l'administration ophtalmique d'une dose unique de maléate de timolol marqué au tritium à 0,5 % à des lapins albinos, la C_{max} du maléate de timolol marqué au tritium dans l'humeur aqueuse, l'iris et le corps ciliaire était de 1,64, de 4,26 et de 2,92 $\mu\text{g-eq/g}$ ou mL, respectivement.

Au cours d'une étude toxicocinétique de six mois chez le lapin blanc, les C_{max} plasmatiques moyennes de maléate de timolol après 25 semaines d'administration de **COMBIGAN**[®] et de maléate de timolol à 0,5 % dans un œil à raison de 3 fois par jour étaient de 5,86 et de 10,4 ng/mL, respectivement. Les C_{max} plasmatiques moyennes de tartrate de brimonidine après 25 semaines d'administration de **COMBIGAN**[®] et de tartrate de brimonidine à 0,2 % dans un œil à raison de 3 fois par jour étaient de 1,39 et de 2,1 ng/mL, respectivement.

Pharmacologie clinique

Pharmacodynamie

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

Pharmacocinétique

Les concentrations plasmatiques de tartrate de brimonidine et de maléate de timolol ont été déterminées chez 16 volontaires en bonne santé traités par les solutions ophtalmiques **COMBIGAN**[®], **ALPHAGAN**[®] (tartrate de brimonidine) à 0,2 % ou **TIMOPTIC**[®] (maléate de timolol) USP à 0,5 % administrées deux fois par jour pendant sept jours dans le cadre d'un essai croisé complet comprenant trois périodes. On n'a observé aucune différence statistiquement significative pour ce qui est de la SSC du tartrate de brimonidine et du maléate de timolol entre

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

Une surveillance des taux de médicament a été menée au cours des deux études de phase III. Les concentrations plasmatiques du tartrate de brimonidine et du maléate de timolol dans le groupe recevant **COMBIGAN**[®] deux fois par jour étaient de 15 à 49 % inférieures à celles obtenues avec les monothérapies respectives. Dans le cas du tartrate de brimonidine, la différence semble être due à l'administration des doses deux fois par jour de **COMBIGAN**[®] et à l'administration des doses trois fois par jour de **ALPHAGAN**[®].

Les concentrations plasmatiques inférieures du maléate de timolol associées à **COMBIGAN**[®], par rapport à celles du maléate de timolol à 0,5 %, semblent être liées à une absorption plus lente du maléate de timolol, laquelle peut être causée par une différence de concentrations de benzalkonium plutôt que par une interaction médicamenteuse (tartrate de brimonidine-maléate de timolol).

Ces résultats sur l'absorption générale des médicaments topiques de **COMBIGAN**[®] par rapport aux monothérapies sont compatibles avec le profil d'innocuité favorable démontré par le traitement à **COMBIGAN**[®] en comparaison de **ALPHAGAN**[®] administré 3 fois par jour et du maléate de timolol administré 2 fois par jour.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

Espèces	Voie	DL ₅₀ (mg/kg)*	DLM (mg/kg)*
Souris	Orale	50	> 8**
	i.v.*	50	Non réalisé
Rat	Orale	100	> 8**
	i.v.	de 100 à 150	Non réalisé
Lapin	Orale	Non réalisé	> 6
	i.v.	Non réalisé	de 20 à 50
Chien	Orale	Non réalisé	0,5
	i.v.	Non réalisé	0,05

* Les doses sont exprimées en fonction du produit de base sauf dans le cas des données de DLM chez le rat et la souris qui correspondent au tartrate de brimonidine.

** Les données provenant d'études additionnelles sur l'administration de doses uniques par voie orale de solutions de tartrate de brimonidine à 0,2 % et à 0,5 % ont montré que la DLM par voie orale est supérieure à 10 mg/kg.

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

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

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

Toxicité à long terme

La solution ophtalmique **COMBIGAN**[®] (tartrate de brimonidine à 0,2 % et maléate de timolol sous forme de timolol à 0,5 %) contenant 50 ppm de chlorure de benzalkonium a été administrée à des lapins néo-zélandais blancs à raison d'une goutte dans un œil, 3 fois par jour pendant 6 mois. Le tartrate de brimonidine à 0,2 % (seul), le maléate de timolol à 0,5 % (seul) et l'excipient de **COMBIGAN**[®] ont été utilisés comme comparateurs. Toutes les préparations ont été bien tolérées. Aucune irritation oculaire et aucune constatation pathologique n'ont été observées dans les tissus oculaires ou généraux. Un inconfort léger et transitoire a été noté avec

toutes les préparations, y compris l'excipient. Une sédation légère et passagère (moins de 3 heures) a été notée chez les lapins traités à **COMBIGAN**[®] ou par le tartrate de brimonidine (seul). Cet effet est considéré comme un effet pharmacologique exagéré de l'activation des récepteurs alpha-2 adrénergiques. Après une exposition quotidienne, les valeurs de la C_{max} plasmatique et de la SSC, respectivement, pour le tartrate de brimonidine (43 et 14 fois) ou pour le maléate de timolol (15 et 4,5 fois) étaient supérieures dans l'étude menée chez le lapin aux valeurs similaires mesurées chez les humains traités à l'aide d'une goutte de **COMBIGAN**[®] dans les deux yeux, administré 2 fois par jour.

Cancérogénicité

Dans les études portant sur le tartrate de brimonidine, on n'a observé aucun effet oncogène lié au composé chez la souris ou le rat.

Les concentrations plasmatiques maximales de tartrate de brimonidine après l'administration par voie orale de 2,5 mg de base/kg/jour chez la souris pendant 21 mois correspondent à environ 150 fois l'exposition générale humaine à **COMBIGAN**[®] administré à raison d'une goutte par œil deux fois par jour. Après deux ans d'administration par voie orale à des rats à raison de 1,0 mg de base/kg/jour, les concentrations plasmatiques maximales étaient environ 210 fois supérieures à celles mesurées chez les humains recevant une goutte de **COMBIGAN**[®] dans chaque œil, 2 fois par jour. On n'a observé aucun effet tumorigène visible chez les souris ou les rats recevant 2,5 mg de base/kg/jour ou 1,0 mg de base/kg/jour, environ 150 et 210 fois la dose oculaire recommandée chez l'humain, respectivement.

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

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

L'augmentation des cas d'adénocarcinomes mammaires a été associée à la hausse du taux sérique de prolactine observée chez les souris femelles qui ont reçu du maléate de timolol par voie orale à des doses de 500 mg/kg/jour, mais non aux doses de 5 ou de 50 mg/kg/jour. Chez les rongeurs, l'augmentation de l'incidence des adénocarcinomes mammaires a été associée à l'administration de plusieurs autres agents thérapeutiques qui élèvent le taux de prolactine

sérique, mais aucune corrélation n'a été établie entre les taux de prolactines sériques et les tumeurs mammaires chez l'humain. De plus, chez les participantes adultes qui ont reçu des doses pouvant atteindre 60 mg de maléate de timolol (la dose maximale recommandée chez l'humain) par voie orale, on n'a noté aucun changement clinique important dans le taux de prolactine sérique.

Mutagénicité

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

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

Reproduction et tératologie

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

Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de tartrate de brimonidine mesurées pendant l'étude de tératogénicité chez le rat (1,65 mg de base/kg/jour, par voie orale) étaient environ 600 fois supérieures à celles d'une exposition générale maximale à **COMBIGAN**[®] chez l'humain à raison d'une goutte dans chaque œil, deux fois par jour. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de tartrate de brimonidine mesurées pendant l'étude de tératogénicité chez le lapin (3,33 mg de base/kg/jour, par voie orale) étaient environ 43 fois supérieures à celles observées chez les humains recevant **COMBIGAN**[®] à raison d'une goutte dans chaque œil, deux fois par jour.

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

La perte de poids, la diminution de la consommation d'aliment et les avortements spontanés survenus chez deux des huit lapines à la dose de 3,3 mg de base/kg/jour (21^e ou 23^e jour de gestation) ont possiblement été causés par l'exagération des effets pharmacologiques observés à cette dose. Aucun avortement n'est survenu aux doses de 0,165 ou de 0,66 mg de base/kg/jour. En général, l'autopsie des mères ne révélait rien de particulier. On n'a noté aucun signe

d'embryotoxicité, de toxicité fœtale ou de tératogénicité liées au traitement aux doses allant jusqu'à 3,3 mg de base/kg/jour (environ 825 fois la dose oculaire quotidienne de **COMBIGAN**[®] recommandée chez l'humain). Au cours d'une autre étude menée chez le lapin, portant sur l'administration de 2,64 mg de base/kg/jour par voie orale à 20 mères, on n'a observé aucun autre effet indésirable que la diminution du gain de poids pendant la période de traitement et aucun effet embryolétal ou tératogène n'a été noté.

Durant les études de fertilité et de reproduction menées chez le rat, l'administration de maléate de timolol n'a eu aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles à des doses jusqu'à 4 200 fois plus élevées que la dose oculaire maximale de **COMBIGAN**[®] recommandée chez l'humain.

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

RÉFÉRENCES

1. Barnebey H.S., Robin A.L., Zimmerman T.J., Morrison J.C. et al. The efficacy of brimonidine in decreasing elevations in intraocular pressure after laser trabeculoplasty. *Ophthalmology* 1993; 100: 1083-1088.
2. Burke J., Manlapaz C., Kharlamb A., Runde E., Padillo E., Spada C., Nieves A., Munk S., MacDonald T., Garst M., Rosenthal A., Batoosingh A., David R., Walt J., Wheeler L. Therapeutic use of α 2-adrenoceptor agonists in glaucoma. In: Lanler S., Linbird L., eds. *Alpha2-adrenergic receptors: Structure, function and therapeutic implications*. Reading, United Kingdom, Harwood Academic Publishers, 1996.
3. David R., Spaeth G.L., Clevenger C.E. et al. Brimonidine in the prevention of intraocular pressure elevation following argon laser trabeculoplasty. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 1387-1390.
4. Données internes. Allergan Report A342-112-8042: The efficacy of 0.5% brimonidine in decreasing the incidence of intraocular pressure elevations following argon laser trabeculoplasty.
5. Données internes. Allergan Report A342-113-8042: The efficacy of 0.5% brimonidine in decreasing the incidence of intraocular pressure elevations following argon laser trabeculoplasty.
6. Données internes. Allergan Report A342-103-7831. The long-term safety and ocular hypotensive efficacy of brimonidine tartrate 0.2% in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension.
7. Données internes. Allergan Report A342-104-7831. The long-term safety and ocular hypotensive efficacy of brimonidine tartrate 0.2% in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension.
8. Derik R.J., Walters T.R., Robin A.L. et al. Brimonidine tartrate: A one month dose response study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34(4): 929 (1138).
9. Pasquale L.R., Nordlund J.R., Robin A.L., Rudikoff M.T., Ordman J., Walt J.G., Chen K.S. A comparison of the cardiovascular and pulmonary effects of brimonidine 0.2%, timolol 0.5% and betaxolol suspension 0.25%. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34(4): 929 (1139).
10. Spaeth G.L., David R., Clevenger C.E., Perell H.F., Siegel L.I. The effects of brimonidine tartrate on the incidence of intraocular pressure (IOP) spikes following argon laser trabeculoplasty. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33(4): 1159 (2340).
11. Toris C.B., Camras C.B., Yablonski M.E. Effects of brimonidine on aqueous humour dynamics in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35(4): 2052 (3703).

12. Walters T.R., Repass R.L., Sargent J.P. et al. A pilot study of the efficacy and safety of AGN 190342-LF 0.02% and 0.08% in patients with elevated intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32(4): 988 (1572).
13. Signalement de réactions indésirables communiquées à Allergan Inc. 1997 - 2006
14. Données internes, Allergan Inc. Wen R. Report No. BIO-97-124. Protection of photoreceptors by brimonidine. Daté août, 1997.
15. Lai, R.K., Hasson, D., Chun, T., & Wheeler, L. (1997). Neuroprotective effect of ocular hypotensive agent brimonidine. XIth congress of the European Society of Ophthalmology, 439-444.
16. Monographie de produit de ALPHAGAN[®], Allergan Inc.
17. Monographie de produit de COSOPT[®], Merck Frosst Canada & Co.
18. TIMOLIDE[®] Physicians' Desk Reference[®], Merck & Co., Inc.
19. Monographie de produit de TIMOPTIC[®] et de TIMOPTIC-XE[®], Merck Frosst Canada & Co.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr COMBIGAN®

Association de tartrate de brimonidine à 0,2 % et de maléate de timolol sous forme de timolol à 0,5 %

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée après l'homologation de COMBIGAN® pour la vente au Canada et il s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de COMBIGAN®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

COMBIGAN® est utilisé pour :

- diminuer la pression dans l'œil (pression intraoculaire, PIO). Cette élévation de la pression intraoculaire peut entraîner une maladie appelée glaucome. Si la pression n'est pas diminuée, elle pourrait endommager votre vue.

Les effets de ce médicament :

L'œil contient un liquide clair à base d'eau. Ce liquide s'écoule constamment hors de l'œil et il est remplacé. S'il ne s'écoule pas assez rapidement, la pression à l'intérieur de l'œil augmente. COMBIGAN® est une solution ophtalmique avec agent de conservation qui diminue la quantité de liquide produit dans l'œil et qui augmente l'écoulement du liquide hors de l'œil.

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

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas COMBIGAN® si :

- vous êtes allergique à l'un des composants du médicament (Consulter la liste des ingrédients non médicinaux.);
- vous faites ou avez déjà fait de l'asthme;
- vous êtes atteint de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC);
- vous présentez certaines affections ou maladies cardiaques;
- vous êtes diabétique ou vous êtes sujet à l'hypoglycémie sans cause apparente;
- vous suivez un traitement à base d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO);
- vous allaitez ou vous êtes enceinte.

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

Les ingrédients médicinaux sont :

Ce médicament contient deux ingrédients médicinaux. Il s'agit d'une association de tartrate de brimonidine à 0,2 % et de maléate de timolol sous forme de timolol à 0,5 %.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Le chlorure de benzalkonium

Les autres ingrédients non médicinaux sont les suivants : phosphate de sodium monobasique monohydraté, phosphate de sodium dibasique heptahydraté et eau purifiée. De l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

Les formes posologiques sont :

COMBIGAN® est présenté en flacon compte-gouttes en plastique blanc, opaque de 2,5 mL, et 10 mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Des cas de réactions respiratoires et cardiaques graves, y compris la mort due à un bronchospasme chez des asthmatiques, et, rarement, la mort causée par une insuffisance cardiaque, ont été signalés après l'administration de maléate de timolol par voie générale ou ophtalmique.

AVANT d'utiliser COMBIGAN®, avisez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous avez ou avez eu dans le passé des troubles rénaux ou hépatiques;
- vous avez des antécédents de troubles thyroïdiens;
- vous avez des antécédents de troubles visuels, comme un décollement de la choroïde;
- vous avez des antécédents de troubles de la circulation sanguine au niveau du cerveau;
- vous avez des problèmes de santé, actuels ou passés, en particulier de l'asthme et d'autres troubles pulmonaires, des troubles cardiaques ou une maladie cardiaque;
- vous êtes diabétique ou vous êtes sujet à l'hypoglycémie sans cause apparente;
- vous souffrez de myasthénie grave ou de symptômes de myasthénie (p. ex., faiblesse générale, vision double, ptosis);
- vous êtes atteint de dépression;
- vous êtes enceinte ou vous avez l'intention de le devenir;
- vous allaitez ou vous avez l'intention d'allaiter; le maléate de timolol a été décelé dans le lait maternel. Parlez-en à votre médecin;
- vous devez subir une intervention chirurgicale importante. Si vous devez recevoir un anesthésique, prévenez votre anesthésiste avant l'intervention que vous utilisez COMBIGAN®;

- vous devez subir une chirurgie de l'œil ou vous présentez un trouble oculaire intercurrent (p. ex., un traumatisme ou une infection); consultez immédiatement votre médecin au sujet de l'utilisation continue du présent flacon multidose;
- vous avez des allergies à ce médicament, à des médicaments similaires (demandez à votre médecin), à l'un des ingrédients de COMBIGAN® ou à l'un des composants du flacon;
- vous prenez ou vous avez l'intention de prendre d'autres médicaments vendus avec ou sans ordonnance; cette information est particulièrement importante si vous prenez des médicaments pour diminuer votre tension artérielle ou pour traiter un trouble cardiaque;
- vous portez des lentilles cornéennes; le chlorure de benzalkonium, agent de conservation contenu dans COMBIGAN®, peut être absorbé par les lentilles cornéennes souples (hydrophiles) et modifier leur couleur. Les lentilles doivent être retirées avant l'application des gouttes et il faut attendre au moins 15 minutes avant de les remettre;
- vous conduisez ou utilisez de la machinerie lourde; ce médicament peut entraîner de la fatigue ou de la somnolence chez certains patients. Le médicament peut entraîner une vision floue ou une perturbation visuelle au moment de l'application. Vous devez attendre la disparition de ces symptômes avant de conduire ou d'utiliser de la machinerie.

d'autres régions peut contaminer la solution et causer des infections oculaires sérieuses.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

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

Dose oubliée :

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

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Certains des effets indésirables qui peuvent survenir sont les suivants : sécheresse de la bouche, sensation de brûlure ou de piquûre dans l'œil ou les yeux, picotements dans les yeux, sécheresse oculaire, douleur oculaire, enflure, inflammation de l'œil, œil injecté de sang, vision trouble et céphalée. Si ces troubles persistent ou vous inquiètent, consultez votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui peuvent interagir avec COMBIGAN® comprennent :

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle chez l'adulte :

La posologie habituelle est d'une goutte dans l'œil ou les yeux atteints le matin et le soir.

Si vous utilisez COMBIGAN® en même temps que d'autres gouttes pour les yeux, il faut attendre au moins 10 minutes entre l'administration de chaque produit.

Évitez que l'embout du compte-gouttes ne touche à votre œil ou à toute région avoisinant l'œil, afin d'éviter les blessures oculaires et la contamination de la solution. Le fait de toucher

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme et effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement en cas d'effet indésirable grave	Dans tous les cas	
Rare	Symptômes et réaction allergique graves comme enflure de la bouche et de la gorge, difficultés à respirer, urticaire, démangeaisons et éruptions cutanées graves			✓
	Ralentissement du rythme cardiaque		✓	
	Troubles cardiaques tels que rythme irrégulier, blocage cardiaque et baisse de la tension artérielle		✓	
	Aggravation de l'asthme, difficultés à respirer			✓
	Faible taux de glycémie			✓

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de COMBIGAN®, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à la température ambiante (de 15 à 25 °C). Protéger de la lumière.

Garder hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1 866 234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur au numéro sans frais 1 866 678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

Remarque : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur, Allergan Inc., au : 1-800-668-6424

Allergan Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 31 août 2015

©2013 Allergan Inc., Markham, Ontario, L6G 0B5.

® Marques appartenant à Allergan Inc. Tous droits réservés.