

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Combigan 2 mg/ml + 5 mg/ml, oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat:

2,0 mg brimonidinetartraat, overeenkomend met 1,3 mg brimonidine
5,0 mg timolol als 6,8 mg timololmaleaat

Hulpstof(fen) met bekend effect

Bevat benzalkoniumchloride 0,05 mg/ml.

Bevat fosfaten 10,58 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing.

Heldere, groenachtig-gele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Verlaging van de intra-oculaire druk (IOD) bij patiënten met chronisch open kamerhoek glaucoom of met oculaire hypertensie, waarbij lokale behandeling met bètablokkers onvoldoende effect heeft.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Aanbevolen dosering voor volwassenen (met inbegrip van ouderen)

De aanbevolen dosering is tweemaal daags één druppel Combigan in het (de) aangedane oog (ogen), met een tussenperiode van ongeveer 12 uur.

Pediatrische patiënten

Combigan is gecontra-indiceerd bij neonaten en kinderen (jonger dan 2 jaar) (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties, rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, rubriek 4.8 Bijwerkingen en rubriek 4.9 Overdosering).

De veiligheid en werkzaamheid van Combigan is bij kinderen en adolescenten (2 tot 17 jaar) niet vastgesteld en daarom wordt het gebruik ervan bij kinderen en adolescenten dan ook niet aanbevolen (zie tevens rubriek 4.4, rubriek 4.8 en rubriek 4.9).

Gebruik bij nier- en leverfunctiestoornissen

Combigan is niet onderzocht bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen. Deze patiënten dienen dan ook met grote voorzichtigheid te worden behandeld.

Wijze van toediening

Om mogelijke systemische absorptie te verminderen, wordt, zoals voor alle oogdruppels, aanbevolen de traanbuis dicht te drukken bij de binnenste ooghoek of de oogleden gedurende 2 minuten te sluiten. Het dichtdrukken van de traanbuis dient direct na het toedienen van de oogdruppels te geschieden. Dit kan leiden tot een afname van de systemische bijwerkingen en een toename van de lokale werking.

Om besmetting van het oog of de oogdruppels te voorkomen dient de punt van de druppelaar niet in contact te komen met om het even welk oppervlak.

Als er meer dan één topisch oftalmisch geneesmiddel wordt gebruikt, moet er tussen het gebruik van de verschillende geneesmiddelen tenminste 5 minuten worden gewacht.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Reactieve luchtwegaandoeningen, waaronder astma bronchiale of astma bronchiale in de anamnese, of ernstige chronische obstructieve longaandoeningen.
- Sinusbradycardie, sick sinus syndroom, sino-atriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok niet geregeld met een pacemaker, manifeste hartinsufficiëntie, cardiogene shock.
- Gebruik bij neonaten en kinderen (jonger dan 2 jaar) (zie rubriek 4.8).
- Patiënten, die een MAO-remmertherapie (MAO - monoamino-oxidase) volgen.
- Patiënten, die antidepressiva gebruiken, die de noradrenerge transmissie beïnvloeden (bijvoorbeeld tricyclische antidepressiva en mianserine).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pediatrische populatie

Kinderen van 2 jaar en ouder, in het bijzonder die in de leeftijdscategorie van 2-7 jaar en/of ≤ 20 kg wegen, moeten worden behandeld met voorzorg en nauwgezet gevolgd worden als gevolg van een hoge incidentie op en ernst van somnolentie. De veiligheid en werkzaamheid van Combigan bij kinderen en adolescenten (2 tot 17 jaar) is niet vastgesteld (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.8).

Oogaandoeningen

Sommige patiënten in klinisch onderzoek ondervonden oculaire allergische reacties (allergische conjunctivitis en allergische blefaritis) door Combigan. Allergische conjunctivitis werd waargenomen bij 5,2% van de patiënten na 3 tot 9 maanden. Dit resulteerde in het staken van de behandeling bij 3,1%. Allergische blefaritis werd soms waargenomen ($< 1\%$). Indien allergische reacties optreden moet de behandeling met Combigan worden beëindigd.

Vertraagde oculaire overgevoeligheidsreacties werden gemeld met brimonidinetartraat 0,2% oogdruppeloplossing waarvan sommige in verband werden gebracht met een verhoging van de IOD.

Combigan is niet onderzocht bij patiënten met nauwe-kamerhoek glaucoom.

Systemische effecten

Net als andere lokaal toegediende geneesmiddelen voor het oog kan Combigan systemisch worden opgenomen. Er is geen toename van de systemische absorptie van de afzonderlijke werkzame bestanddelen vastgesteld. Door het bèta-adrenerge bestanddeel timolol, kunnen dezelfde bijwerkingen op hart, vaten en longen en andere bijwerkingen die worden gezien met systemische bètablokkers

optreden. De incidentie van systemische bijwerkingen na topische oftalmische toedieningen is lager dan voor systemische toediening. Om systemische absorptie te verminderen, zie rubriek 4.2.

Hartaandoeningen:

Cardiale reacties zijn gemeld, waaronder enkele zeldzame sterfgevallen, geassocieerd met hartfalen na toediening van timolol. Bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (bijvoorbeeld coronaire hartziekte, Prinzmetal-angina, hartfalen) en hypotensie moet behandeling met bètablokkers kritisch worden geëvalueerd en moet behandeling met andere werkzame bestanddelen worden overwogen. Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen moeten worden gecontroleerd op tekenen van verslechtering van deze aandoeningen en op bijwerkingen.

Vanwege hun negatieve effecten op geleidingstijd, mogen bètablokkers alleen met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met eerstegraads hartblok.

Als de behandeling van patiënten met coronaire hartziekte moet worden stopgezet, dient de behandeling net als bij behandeling met systemische bètablokkers geleidelijk te worden verminderd om hartritimestoornissen, een hartinfarct of plotselinge dood te voorkomen.

Bloedvataandoeningen:

Patiënten met ernstige perifere stoornissen/aandoeningen van de bloedsomloop (bijvoorbeeld ernstige vormen van de ziekte van Raynaud of het syndroom van Raynaud) moeten met voorzichtigheid worden behandeld.

Luchtwegaandoeningen:

Reacties op de luchtwegen, waaronder sterfte door bronchospasmus bij astmapatiënten werden gemeld na toediening van bepaalde oftalmische bètablokkers.

Combigan moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met milde/matige chronische obstructieve longziekte (COPD) en enkel wanneer het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico.

Hypoglykemie/diabetes:

Bètablokkers dienen met zorgvuldigheid te worden toegediend aan patiënten met spontane hypoglykemie of aan patiënten met labiele diabetes, omdat bètablokkers de tekenen en symptomen van acute hypoglykemie kunnen maskeren.

Hyperthyreoïdie:

Bètablokkers kunnen ook de verschijnselen van hyperthyreoïdie maskeren.

Combigan moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met metabole acidose en onbehandelde feochromocytoom.

Aandoeningen van de cornea:

Oftalmische bètablokkers kunnen droogheid van de ogen veroorzaken. Patiënten met aandoeningen van de cornea moeten met voorzichtigheid worden behandeld.

Andere bètablokkers:

Het effect op IOD of de gekende effecten van systemische bètablokkade kan worden versterkt wanneer timolol wordt toegediend aan patiënten die reeds een systemische bètablokker krijgen. De reactie van deze patiënten moet van dichtbij worden gevolgd. Het gebruik van twee topische bètablokkers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Anafylactische reacties:

Tijdens het gebruik van bètablokkers bestaat de mogelijkheid, dat patiënten met een voorgeschiedenis van atopie of van een ernstige anafylactische reactie op verschillende allergenen, heftiger reageren op

herhaalde challenge met dergelijke allergenen en niet reageren op de dosis adrenaline die normaal wordt gebruikt om een anafylactische reactie te behandelen.

Loslating van de choroïdea:

Bij toediening van kamerwaterremmende therapie (bijvoorbeeld timolol, acetazolamide) is loslating van de choroïdea gemeld na filtratie-ingrepen.

Chirurgische anesthesie:

Bètablokkerende oogheelkundige preparaten kunnen systemische bèta-agonistische effecten blokkeren, bijvoorbeeld van adrenaline. De anesthesist moet worden geïnformeerd als de patiënt timolol krijgt.

Benzalkoniumchloride

Het conserveermiddel in Combigan, benzalkoniumchloride, kan oogirritatie en symptomen van droge ogen veroorzaken, en kan invloed hebben op de traanfilm en het corneaoppervlak bij langdurig gebruik. Verwijder contactlenzen voor het gebruik en wacht tenminste 15 minuten, voordat de contactlenzen weer ingebracht worden. Van benzalkoniumchloride is bekend dat het zachte contactlenzen verkleurt. Vermijd contact met zachte contactlenzen.

Combigan moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met droge ogen en bij patiënten bij wie de cornea mogelijk beschadigd is. In geval van langdurig gebruik moeten patiënten worden gecontroleerd.

Fosfaatbuffer

Combigan bevat fosfaten, die in zeer zeldzame gevallen troebele vlekken op het hoornvlies kunnen veroorzaken door ophoping van calcium tijdens de behandeling.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met de vaste combinatie brimonidine-timolol. Ofschoon er geen specifiek onderzoek is verricht naar interacties van Combigan met andere geneesmiddelen, dient men rekening te houden met de theoretische mogelijkheid van een additief of versterkend effect van CZS-dempende middelen (alcohol, barbituraten, opiaten, sedativa of anesthetica).

Bij het gelijktijdig toedienen van oftalmische bètablokkers oplossing en orale calciumantagonisten, bèta-adrenerge remmers, anti-arrhythmica (waaronder amiodarone), hartglycosiden, parasympathicomimetica of guanethidine bestaat de mogelijkheid van additieve effecten, die kunnen leiden tot het ontstaan van hypotensie en/of duidelijke bradycardie. Na het toedienen van brimonidine zijn eveneens enkele zeldzame gevallen (< 1 op 10.000) van hypotensie gemeld. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het gebruik van Combigan en systemisch bloeddrukverlagende middelen.

Mydriasis als gevolg van gelijktijdig gebruik van oftalmische bètablokkers en adrenaline (epinefrine) werd af en toe gemeld.

Bètablokkers kunnen het hypoglykemische effect van geneesmiddelen tegen diabetes versterken. Bètablokkers kunnen de verschijnselen en symptomen van hypoglykemie maskeren (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Het ontstaan van hypertensie, als reactie op het plotseling stoppen met toedienen van clonidine, kan worden versterkt door het gebruik van bètablokkers.

Versterking van de systemische bètablokkering (bijvoorbeeld verlaagde hartfrequentie, depressie) is gerapporteerd tijdens gecombineerde behandeling met CYP2D6 remmers (bijvoorbeeld quinidine, fluoxetine, paroxetine) en timolol.

Gelijktijdig gebruik van een bètablokker met anesthetica kan compenserende tachycardie versterken en het risico op hypotensie verhogen (zie rubriek 4.4). Daarom moet de anesthesist geïnformeerd worden indien de patiënt Combigan gebruikt.

Voorzichtigheid is geboden indien Combigan gelijktijdig wordt gebruikt met jodium contrastmiddelen of intraveneus toegediend lidocaïne.

Cimetidine, hydralazine en alcohol kunnen de plasmaconcentratie van timolol verhogen.

Over de hoeveelheid catecholaminen in het bloed na toediening van Combigan zijn geen gegevens beschikbaar. Voorzichtigheid is echter geboden bij patiënten die medicijnen gebruiken die het metabolisme en de opname van aminen in het bloed beïnvloeden, zoals bijvoorbeeld chloorpromazine, methylfenidaat, reserpine.

Voorzichtigheid is geboden als gelijktijdig wordt gestart met (of de dosis wordt gewijzigd van) een therapie met een systemisch werkend geneesmiddel (onafhankelijk van de farmaceutische vorm), dat een interactie aan kan gaan met α -adrenerge agonisten of de werking hiervan kan belemmeren, d.w.z. agonisten resp. antagonist van de adrenoceptor (zoals bijvoorbeeld isoprenaline of prazosine).

Ofschoon er geen specifiek onderzoek is verricht naar interacties van Combigan met andere geneesmiddelen, dient men rekening te houden met de theoretische mogelijkheid van een additief IOD-verlagend effect van prostamiden, prostaglandinen, koolzuuranhydraseremmers en pilocarpine.

Brimonidine is gecontra-indiceerd bij patiënten die worden behandeld met monoamineoxidase (MAO) remmers of met antidepressiva die de noradrenerge transmissie beïnvloeden (zoals tricyclische antidepressiva en mianserine) (zie rubriek 4.3). Patiënten die een MAO-remmertherapie hebben gehad moeten na beëindiging hiervan, 14 dagen wachten alvorens te starten met een behandeling met Combigan.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van de vaste combinatie brimonidine-timolol bij zwangere vrouwen. Combigan dient niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk. Om systemische absorptie te verminderen, zie rubriek 4.2.

Brimonidinetartraat

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van brimonidinetartraat bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken bij hoge maternale toxische doses (zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Timolol

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken bij significant hogere doseringen dan gebruikt zou worden in de klinische praktijk (zie rubriek 5.3).

Epidemiologische onderzoeken laten geen misvormende effecten zien, maar laten een risico op intra-uterine groeiretardatie zien na orale toediening van bètablokkers. Daarnaast zijn er bij neonaten verschijnselen en symptomen van bètablokkade (bijvoorbeeld bradycardie, hypotensie, ademhalingsstoornissen en hypoglykemie) waargenomen bij toediening van bètablokkers tot aan de geboorte. Indien Combigan tijdens de zwangerschap tot aan de geboorte wordt toegediend moet de neonat goed gevolgd worden tijdens de eerste levensdagen.

Borstvoeding

Brimonidinetartraat

Het is niet bekend of brimonidine bij de mens wordt uitgescheiden in moedermelk. In de melk van zogende ratten kon het echter wel worden aangetoond.

Timolol

Bètablokkers worden uitgescheiden in de moedermelk. Echter, bij therapeutische doses van timolol in oogdruppels is het niet waarschijnlijk dat voldoende hoeveelheden aanwezig zouden zijn in de moedermelk om de klinische symptomen van bètablokkade te produceren bij het kind. Om systemische absorptie te verminderen, zie rubriek 4.2.

Combigan dient niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Combigan heeft weinig invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Combigan kan tijdelijk wazig zien, gezichtsstoornis, vermoeidheid en/of sufheid veroorzaken, waardoor de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen nadelig kunnen worden beïnvloed. Patiënten moeten wachten tot deze symptomen zijn verdwenen alvorens te gaan rijden of een machine te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Uit de gegevens van een klinisch onderzoek, dat 12 maanden heeft geduurd, blijken conjunctivale hyperemie (bij ca. 15% van de patiënten) en een brandend gevoel in het oog (bij ca. 11% van de patiënten) de meest gerapporteerde bijwerkingen te zijn. De meerderheid van deze klachten betrof slechts lichte bijwerkingen en resulteerde slechts bij 3,4% respectievelijk 0,5% van de patiënten in het stoppen van de behandeling.

De volgende bijwerkingen zijn tijdens de klinische onderzoeken met Combigan waargenomen:

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De volgende terminologieën zijn gebruikt om het optreden van bijwerkingen te classificeren:

Zeer vaak (> 1/10);

Vaak (> 1/100, < 1/10);

Soms (> 1/1.000, < 1/100);

Zelden ($\geq 1/10,000$, < 1/1,000);

Zeer zelden (< 1/10,000);

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Oogaandoeningen

Zeer vaak: conjunctivale hyperemie, brandend gevoel.

Vaak: stekend gevoel in het oog, allergische conjunctivitis, erosie van het hoornvlies, keratitis punctata, oogpruritus, conjunctivale folliculosis, visusstoornissen, blepharitis, epiphora, droge ogen, afscheiding uit het oog, oogpijn, oogirritatie, vreemd lichaamsgevoel.

Soms: vermindering van de gezichtsscherpte, conjunctivaal oedeem, folliculaire conjunctivitis, allergische blepharitis, conjunctivitis, glasvochtinsluitels, asthenopie, fotofobie, papillaire hypertrofie, pijn aan het ooglid, verbleking van het oogbindvlies, oedeem van het hoornvlies, corneale infiltraten, glasvochtafscheiding.

Psychische stoornissen

Vaak: depressie.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: slaperigheid, hoofdpijn.

Soms: duizeligheid, syncope.

Hartaandoeningen

Soms: congestieve hartinsufficiëntie, hartkloppingen.

Bloedvataandoeningen

Vaak: hypertensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: rhinitis, droge neus.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: droge mond.

Soms: abnormale smaak, misselijkheid, diarree.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: ooglid-oedeem, ooglid-pruritus, ooglid-erytheem.

Soms: allergische contactdermatitis.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenische condities.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen sinds Combigan op de markt is:

Oogaandoeningen

Niet bekend: wazig zicht.

Hartaandoeningen

Niet bekend: aritmie, bradycardie, tachycardie.

Bloedvataandoeningen

Niet bekend: hypotensie.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend: faciaal erytheem.

Daarnaast zijn er van de afzonderlijke werkzame bestanddelen bijwerkingen gerapporteerd, die in principe ook bij Combigan kunnen optreden:

Brimonidine

Oogaandoeningen: iritis, iridocyclitis (uveitis anterior), miosis.

Psychische stoornissen: insomnie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: symptomen van aandoeningen aan de bovenste luchtwegen, dyspneu.

Maagdarmstelselaandoeningen: gastro-intestinale symptomen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: systemische allergische reacties.

Huid- en onderhuidaandoeningen: huidreacties waaronder erytheem, gezichtsoedeem, pruritus, uitslag en vasodilatatie.

In gevallen waarbij brimonidine werd gebruikt als onderdeel van de behandeling van congenitaal glaucoom, zijn symptomen van brimonidine-overdosering, zoals bewustzijnsverlies, lethargie, slaperigheid, hypotensie, hypotonie, bradycardie, hypothermie, cyanose, bleekheid, ademhalingsdepressie en apneu gerapporteerd bij neonaten en kinderen (jonger dan 2 jaar) (zie rubriek 4.3).

Een hoge incidentie op en ernst van somnolentie werd gerapporteerd bij kinderen van 2 jaar en ouder, in het bijzonder die in de leeftijdscategorie van 2-7 jaar en/of ≤ 20 kg wegen (zie rubriek 4.4).

Timolol

Zoals andere lokaal toegediende oftalmische geneesmiddelen wordt Combigan (brimonidinetartraat/timolol) geabsorbeerd door de systemische bloedsomloop. Absorptie van timolol kan dezelfde bijwerkingen veroorzaken als deze met systemische bètablokkers.

De incidentie van systemische bijwerkingen na topische oftalmische toedieningen is lager dan voor systemische toediening. Om systemische absorptie te verminderen, zie rubriek 4.2.

Bijkomende bijwerkingen die werden gezien met oftalmische bètablokkers en mogelijk ook met Combigan kunnen voorkomen, zijn hieronder vermeld:

Immuunsysteemaandoeningen: systemische allergische reacties waaronder angioedeem, urticaria, plaatselijke en veralgemeende uitslag, pruritus, anafylactische reactie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen: hypoglykemie.

Psychische stoornissen: insomnie, nachtmerries, geheugenverlies, hallucinatie.

Zenuwstelselaandoeningen: cerebrovasculair accident, cerebrale ischemie, toename van verschijnselen en symptomen van myasthenia gravis, paresthesie.

Oogaandoeningen: keratitis, choroïdeuze afscheiding na filtratie-chirurgie (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik), verminderde gevoeligheid van het hoornvlies, erosie van het hoornvlies, ptosis, diplopie

Hartaandoeningen: pijn op de borst, oedeem, atrioventriculair blok, hartstilstand, hartfalen.

Bloedvataandoeningen: fenomeen van Raynaud, koude handen en voeten.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: bronchospasmen (overwegend bij patiënten met een reeds bestaande bronchospastische aandoening), dyspneu, hoesten.

Maagdarmsstelselaandoeningen: dyspepsie, buikpijn, braken.

Huid- en onderhuidaandoeningen: alopecia, psoriasis-achtige uitslag of exacerbatie van psoriasis, huiduitslag.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen: myalgie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen: seksuele dysfunctie, verminderd libido.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: vermoeidheid.

Bijwerkingen gemeld met fosfaathoudende oogdruppels:

Bij sommige patiënten met significant beschadigd hoornvlies werden zeer zelden gevallen van corneale calcificaties gemeld in samenhang met het gebruik van fosfaathoudende oogdruppels.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Zeldzame meldingen van overdosering met Combigan bij de mens resulteerde niet in een ongunstig resultaat. De behandeling van een overdosis omvat ondersteunende en symptomatische therapie; de luchtwegen van een patiënt dienen te worden vrijgehouden.

Brimonidine

Overdosering via het oog (volwassenen):

In de gevallen die werden gemeld waren de gebeurtenissen over het algemeen diegene die al vermeld werden als bijwerkingen.

Systemische overdosering door het per ongeluk oraal innemen van het geneesmiddel (volwassenen):

Er is zeer beperkte informatie met betrekking tot accidentele inname van brimonidine bij volwassenen. De enige bijwerking tot op heden gemeld was hypotensie. Er werd gemeld dat het hypotensieve episode werd gevolgd door rebound hypertensie. Orale overdosering van andere alfa-2-agonisten werd gemeld de oorzaak te zijn van symptomen als hypotensie, asthenie, braken, lethargie, sedatie, bradycardie, aritmieën, miosis, apnoe, hypotonie, hypothermie, ademhalingsdepressie en stuipen.

Pediatrische populatie

Diverse meldingen van bijwerkingen volgend op de onbedoelde inname van brimonidine oftalmische oplossing door pediatrie patiënten zijn beschreven of gerapporteerd bij Allergan. De patiënten ervoeren symptomen van centraal zenuwstelsel depressie, typisch tijdelijke coma of laag bewustzijnsniveau, lethargie, slaperigheid, hypotonie, bradycardie, hypothermie, bleekheid, ademhalingsdepressie en apneu, en vereiste opname op de intensive care met intubatie indien geïndiceerd. Alle patiënten zijn volledig hersteld, doorgaans binnen 6-24 uur.

Timolol

Symptomen van systemische timololoverdosering zijn: bradycardie, hypotensie, bronchospasmen, hoofdpijn, duizeligheid en acuut hartfalen. In een studie bij patiënten werd vastgesteld, dat timolol niet dialyseerbaar is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oogheelkundige preparaten – antiglaucompreparaten en miotica – bètablokkers – timolol, combinaties

ATC-code: S01ED51

Werkingsmechanisme:

Combigan bevat twee werkzame bestanddelen: brimonidinetartraat en timololmaleaat. Deze twee bestanddelen verlagen de verhoogde intra-oculaire druk (IOD) door complementaire werkingsmechanismen, waarbij de gecombineerde werking resulteert in een extra verlaging van de IOD ten opzichte van toediening van de afzonderlijke bestanddelen. De werking van Combigan treedt snel in.

Brimonidinetartraat is een agonist van alfa-2-adrenoceptoren en is 1.000 maal selectiever voor de alfa-2-adrenoceptor dan voor de alfa-1-adrenoceptor. Deze selectiviteit leidt tot het uitblijven van mydriasis en de afwezigheid van vasoconstrictie in haarvaten verbonden met humane netvliestransplantaten.

Er zijn aanwijzingen, dat brimonidinetartraat de IOD verlaagt door de uveasclerale uitstroom te verhogen en de vorming van kamerwater te verminderen.

Timolol is een geneesmiddel, dat niet-selectief bèta₁- en bèta₂-adrenerge receptoren blokkeert en geen belangrijke intrinsieke sympathicomimetische werking, direct de hartfunctie verminderende werking of lokaal anesthetische (membraan stabiliserende) werking bezit. Timolol verlaagt de IOD door de vorming van kamerwater te verminderen. Ofschoon het exacte werkingsmechanisme van timolol nog niet vaststaat, lijkt remming van de toename van de cyclisch AMP-synthese veroorzaakt door endogene bèta-adrenerge stimulatie waarschijnlijk.

Klinisch onderzoek:

In drie gecontroleerde, dubbelblinde klinische studies resulteerde het gebruik van Combigan (tweemaal daags) in een klinisch relevante aanvullende verlaging van de gemiddelde diurnale IOD dan het gebruik van timolol (tweemaal daags) en brimonidine (tweemaal of driemaal daags), als deze werden toegediend als monotherapie.

In een studie bij patiënten, bij wie de IOD na een minimaal 3 weken voorafgaande monotherapie onvoldoende onder controle was gebracht, resulteerde een behandeling gedurende 3 maanden met Combigan (tweemaal daags), timolol (tweemaal daags) of brimonidine (tweemaal daags) in een extra verlaging van de gemiddelde diurnale IOD van respectievelijk 4,5, 3,3 en 3,5 mmHg. In deze studie, een significante additionele verlaging van de IOD was alleen te zien na vergelijking met brimonidine, maar niet met timolol. Echter een overduidelijke positieve trend werd gezien op alle andere tijdstippen. In de gepoolde gegevens van de andere twee studies was een statistische superioriteit waar te nemen ten opzichte van timolol op alle punten.

Daarnaast was het IOD-verlagende effect van Combigan gedurende het gehele onderzoek niet minder dan het effect van een gecombineerde therapie met brimonidine en timolol (beide tweemaal daags).

Uit dubbelblinde studies van maximaal 12 maanden blijkt, dat het IOD-verlagende effect van Combigan gedurende deze periode kon worden gehandhaafd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Combigan

Tijdens een crossover studie, waarbij de monotherapiebehandelingen en de behandeling met Combigan met elkaar werden vergeleken, werden de concentraties van brimonidine en timolol in plasma van gezonde personen bepaald. Er konden tussen de behandeling met Combigan en de respectievelijke monotherapiebehandelingen geen statistisch significante verschillen in brimonidine- of timolol-AUC's worden vastgesteld. De gemiddelde C_{max}-waarden van brimonidine en timolol in plasma na het toedienen van Combigan waren respectievelijk 0,0327 en 0,406 ng/ml.

Brimonidine

Na oculaire toediening van een 0,2 % oogdruppeloplossing bij mensen zijn de brimonidine-concentraties in plasma laag. Brimonidine wordt slechts in geringe mate in het menselijk oog gemetaboliseerd en de binding aan humane plasma-eiwitten bedraagt circa 29%. De gemiddelde halfwaardetijd in bloed na lokale toediening bij mensen is circa 3 uur.

Na orale toediening bij de mens wordt brimonidine goed geabsorbeerd en snel geëlimineerd. Het grootste gedeelte van de dosis (circa 74%) wordt binnen vijf dagen in de vorm van metabolieten in de urine uitgescheiden; brimonidine kon niet meer in urine worden aangetoond. Uit in-vitro studies met

dierlijke en humane levers zijn aanwijzingen verkregen dat het metabolisme voornamelijk via aldehydeoxidase en cytochroom P450 verloopt. Daarom lijkt de systemische eliminatie primair een hepatisch metabolisme te zijn.

Brimonidine wordt in oculaire weefsels voornamelijk aan melanine gebonden; deze binding is reversibel en zonder enige negatieve effecten. Bij afwezigheid van melanine treedt er geen accumulatie op.

Brimonidine wordt slechts in geringe mate in het menselijk oog gemetaboliseerd.

Timolol

Na oculaire toediening van een 0,5 % oogdruppeloplossing bij mensen die een cataractoperatie ondergaan, was de piekconcentratie van timolol in het oogkamerwater 1 uur na het toedienen van de druppels 898 ng/ml. Een deel van de dosis wordt door het systeem geabsorbeerd, waar het grotendeels wordt gemetaboliseerd in de lever. De halfwaardetijd van timolol in plasma is circa 7 uur. Timolol wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd door de lever. Timolol en de metabolieten ervan worden uitgescheiden door de nieren. Timolol wordt niet in grote mate gebonden aan plasma-eiwit.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het oculaire- en systemische veiligheidsprofiel van de afzonderlijke componenten is algemeen geaccepteerd. Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek van de afzonderlijke bestanddelen op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeniteit. Aanvullende oculaire studies naar de toxiciteit van Combigan bij herhaalde dosering wijzen eveneens niet op een speciaal risico voor mensen.

Brimonidine

In dierproeven konden geen teratogene effecten van brimonidinetartraat worden vastgesteld. Van brimonidinetartraat is aangetoond, dat het bij konijnen abortus en bij ratten postnatale groeireductie veroorzaakt bij systemische toediening van doses, die het 37- respectievelijk 134-voudige van de concentratie bedragen die bij mensen tijdens een behandeling worden bereikt.

Timolol

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is gebleken dat bètablokkers een gereduceerde bloedstroom, foetale groeireductie, vertraagde ossificatie en verhoogde foetale en postnatale dood veroorzaken, maar geen teratogeniciteit. Embryotoxiciteit (resorptie) bij konijnen en foetotoxiciteit (vertraagde ossificatie) bij ratten is gezien bij hoge volwassen doseringen met timolol. In teratogeen onderzoek met muizen, ratten en konijnen konden bij orale doses tot 4200 maal de dagelijkse, voor de behandeling van mensen aanbevolen dosis van Combigan geen foetale misvormingen worden vastgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchloride
Natriumfosfaat, monohydraat
Natriumfosfaat, dibasisch heptahydraat
Zoutzuur of natriumhydroxide om de pH in te stellen
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

21 maanden.

Na eerste opening: gebruiken binnen 28 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Het flesje in de buitenverpakking bewaren, ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Wit, lage-dichtheid-polyethyleen flesje met polystyrenen Schroefdop. Elk flesje heeft een vulvolume van 5 ml.

De volgende verpakkingsgrootten zijn verkrijgbaar: kartonnen verpakking met 1 flesje resp. 3 flesjes met 5 ml oogdruppels. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AbbVie B.V.
Wegalaan 9
2132 JD Hoofddorp
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder RVG 32744

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 januari 2006

Datum van laatste verlenging: 30 maart 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 13 april 2022