SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing bevat:
2,0 mg brimonidinetartraat, overeenkomend met 1,3 mg brimonidine.
5,0 mg timolol als 6,8 mg timololmaleaat.

Hulpstoffen 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 (oogdruppels).
Heldere, groenachtig-gele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Verlaging van de intraoculaire druk (IOD) bij patiënten met chronisch openkamerhoekglaucoom of met oculaire hypertensie bij wie een 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 bij kinderen en adolescenten van 2 tot 17 jaar zijn niet vastgesteld en daarom wordt het gebruik ervan niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten (zie ook rubriek 4.4, rubriek 4.8 en rubriek 4.9).

Gebruik bij nier- en leverfunctiestoornis
Combigan is niet onderzocht bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis. Deze patiënten dienen dan ook met 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 twee minuten te sluiten. Dit dient te gebeuren direct na het toedienen van elke druppel. 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, mag de punt van de druppelpipet nergens mee in contact komen.

Als er meer dan één topisch oftalmologisch geneesmiddel moet worden gebruikt, moet er tussen het gebruik van de verschillende producten minstens 5 minuten worden gewacht.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Reactieve luchtwegaandoening, waaronder astma bronchiale of voorgeschiedenis van bronchiale astma, of ernstige chronische obstructieve longaandoening.
- Sinusbradycardie, sick sinus syndroom, sinoatriaal 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 worden behandeld met een monoamineoxidaseremmer (MAO-remmer).
- Patiënten die antidepressiva gebruiken die de noradrenerge transmissie beïnvloeden (bv. tricyclische antidepressiva en mianserine).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pediatrische patiënten
Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van kinderen van 2 jaar en ouder, en vooral van kinderen die tussen 2 en 7 jaar oud zijn en/of ≤ 20 kg wegen. Die kinderen moeten van nabij worden gevolgd wegens de hoge incidentie en ernst van slaperigheid. De veiligheid en doeltreffendheid van Combigan zijn niet vastgesteld bij kinderen en adolescenten (tussen 2 en 17 jaar oud) (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.8).

Oogaandoeningen
Sommige patiënten hebben tijdens klinische studies oculaire allergische reacties (allergische conjunctivitis en allergische blefaritis) vertoond door Combigan. Allergische conjunctivitis werd waargenomen bij 5,2% van de patiënten. De bijwerking trad typisch op na 3 tot 9 maanden en had als gevolg dat in totaal 3,1% van de patiënten de behandeling stopzette. Allergische blefaritis werd soms gemeld (< 1%). Indien allergische reacties worden waargenomen, moet de behandeling met Combigan worden stopgezet.

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 geslotenkamerhoekglaucoom.

Systemische effecten
Net als andere lokaal toegediende oftalmologische middelen bestaat met Combigan de mogelijkheid van systemische absorptie. Er is geen toename van de systemische absorptie van de afzonderlijke werkzame stoffen waargenomen. Door het bèta-adrenerge bestanddeel timolol, kunnen dezelfde cardiovasculaire, pulmonale en andere bijwerkingen optreden als met bèta-adrenerge blokkers die systemisch worden toegediend. De incidentie van systemische bijwerkingen na topische oftalmische toediening is lager dan voor systemische toediening. Om systemische absorptie te verminderen, zie rubriek 4.2.

Hartaandoeningen
Cardiale reacties zijn gemeld, waaronder zeldzame sterfgevallen, geassocieerd met hartfalen na toediening van timolol. Bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (bijvoorbeeld coronaire hartziekte, prinzmetalangina en hartfalen) en hypotensie moet behandeling met bètablokkers kritisch worden geëvalueerd en moet behandeling met andere werkzame stoffen 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 hartritmestoornissen, een myocardinfarct of plotselinge dood te voorkomen.

Bloedvataandoeningen
Combigan moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met ernstige perifere stoornissen/aandoeningen van de bloedsomloop (d.w.z. ernstige vormen van de ziekte van Raynaud of het syndroom van Raynaud).

Luchtwegaandoeningen
Reacties op de luchtwegen, waaronder sterfte door bronchospasme 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 onbehandeld 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 de intraoculaire druk of de gekende effecten van systemische bètablokkade kunnen 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 bèta-adrenerge blokkers 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 vóór het gebruik en wacht ten minste 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 werden geen interactiestudies uitgevoerd met de vaste combinatie brimonidine/timolol. Hoewel er geen specifiek onderzoek is uitgevoerd naar interacties van Combigan met andere geneesmiddelen, dient rekening te worden gehouden met de theoretische mogelijkheid van een additief of versterkend effect van middelen die het CZS onderdrukken (alcohol, barbituraten, opiaten, sedativa of anesthetica).

Bij het gelijktijdig toedienen van oftalmische bètablokkers en orale calciumkanaalblokkers, bèta-adrenerge blokkers, antiaritmica (waaronder amiodaron), digitalisglycosiden, parasympathicomimetica of guanethidine bestaat de mogelijkheid van additieve effecten, die kunnen leiden tot hypotensie en/of uitgesproken bradycardie. Na het toedienen van brimonidine zijn ook zeer zeldzame gevallen (< 1 op 10.000) van hypotensie gemeld. Voorzichtigheid is daarom geboden wanneer Combigan wordt gebruikt in combinatie met systemische bloeddrukverlagende middelen.

Er is in zeldzame gevallen melding gemaakt van mydriase als gevolg van gelijktijdig gebruik van oftalmische bètablokkers en adrenaline (epinefrine). Bètablokkers kunnen het hypoglykemische effect van antidiabetica versterken. Bètablokkers kunnen de tekenen en symptomen van hypoglykemie maskeren (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Het optreden van hypertensie als reactie op een plotse stopzetting van clonidine, kan worden versterkt door het gebruik van bètablokkers.

Versterking van de systemische bètablokkade (bv. verlaagde hartfrequentie, depressie) is gerapporteerd tijdens gecombineerde behandeling met CYP2D6-remmers (bv. kinidine, fluoxetine, paroxetine) en timolol.

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

Voorzichtigheid is geboden indien Combigan gelijktijdig wordt gebruikt met jodiumbevattende contrastproducten of intraveneus toegediend lidocaïne.

Cimetidine, hydralazine en alcohol kunnen de plasmaconcentraties 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 geneesmiddelen gebruiken die de metabolisatie en de opname van aminen in het bloed beïnvloeden, bv. chloorpromazine, methylfenidaat of reserpine.

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

Ofschoon er geen specifiek onderzoek is uitgevoerd naar interacties van Combigan met andere geneesmiddelen, dient rekening te worden gehouden met de theoretische mogelijkheid van een additief IOD-verlagend effect van prostamiden, prostaglandines, koolzuuranhydraseremmers en pilocarpine.

Brimonidine is gecontra-indiceerd bij patiënten die worden behandeld met een monoamineoxidaseremmer (MAO-remmer) 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 mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, 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 dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken bij hoge doses die toxisch waren voor het moederdier (zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek). Het potentiële risico bij mensen is niet gekend.

Timolol

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken bij significant hogere doses dan de doses die gebruikt zouden worden in de klinische praktijk (zie 5.3).

Epidemiologische studies echter hebben geen misvormingen aangetoond, maar wel een risico van intra-uteriene groeiretardatie na orale toediening van bètablokkers. Daarnaast zijn er bij neonaten tekenen en symptomen van bètablokkade (bv. 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 neonaat goed worden gevolgd tijdens de eerste levensdagen.

Borstvoeding

Brimonidinetartraat

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

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 de zuigeling. Om systemische absorptie te verminderen, zie rubriek 4.2.

Combigan mag niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

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

Combigan heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Combigan kan tijdelijk wazig zien, gezichtsstoornis, vermoeidheid en/of slaperigheid veroorzaken, wat een invloed kan hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. De patiënt moet wachten tot deze symptomen verdwenen zijn alvorens een voertuig te besturen of een machine te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Op basis van klinische gegevens over een periode van 12 maanden waren conjunctivale hyperemie (ongeveer 15% van de patiënten) en een brandend gevoel in het oog (ongeveer 11% van de patiënten) de meest gerapporteerde bijwerkingen. De meeste van deze gevallen waren licht en in respectievelijk slechts 3,4% en 0,5% van de gevallen hebben ze geleid tot het stopzetten van de behandeling.

De volgende bijwerkingen zijn tijdens de klinische studies met Combigan gemeld en sinds Combigan in de handel werd gebracht:

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 (≥1/10.000, <1/1.000);
Zeer zelden (<1/10.000);
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Lijst met bijwerkingen die gemeld zijn tijdens de klinische studies met Combigan en sinds Combigan in de handel werd gebracht

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Conjunctivale hyperemie Brandend gevoel
	Vaak	Stekend gevoel in het oog Allergische conjunctivitis Erosie van het hoornvlies Oppervlakkige keratitis punctata Oogpruritus Conjunctivale folliculose Visusstoornissen Blefaritis Epiphora Droge ogen Afscheiding uit het oog Oogpijn Oogirritatie Gevoel van vreemd lichaam
	Soms	Verslechtering van de gezichtsscherpte Conjunctivaal oedeem Folliculaire conjunctivitis Allergische blefaritis Conjunctivitis Glasvochttroebelingen Asthenopie Fotofobie Papillaire hypertrofie Pijn aan het ooglid Verbleking van de conjunctiva Oedeem van het hoornvlies Infiltratie van het hoornvlies Loslating van het glasvocht
	Niet bekend	Wazig zicht
Psychische stoornissen	Vaak	Depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Slaperigheid Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid Syncope
Hartaandoeningen	Soms	Congestief hartfalen Palpitaties
	Niet bekend	Aritmie Bradycardie Tachycardie
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie
	Niet bekend	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Rinitis Droge neus
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Droge mond
	Soms	Abnormale smaak Misselijkheid Diarree

Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Oedeem van het ooglid Pruritus van het ooglid Erytheem van het ooglid
	Soms	Allergische contactdermatitis
	Niet bekend	Faciaal erytheem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Asthenische condities

Daarnaast zijn er met een van de bestanddelen bijwerkingen gerapporteerd, die mogelijkook bij Combigan kunnen optreden:

Tabel 2: Lijst met bijwerkingen die waargenomen zijn met brimonidine en mogelijk ook met Combigan kunnen voorkomen

Systeem/orgaanklasse	**Bijwerking**
Oogaandoeningen	Iritis Iridocyclitis (uveitis anterior) Miose
Psychische stoornissen	Insomnie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoge respiratoire symptomen Dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen	Gastro-intestinale symptomen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Systemische allergische reacties
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid Huidreactie waaronder erytheem, gezichtsoedeem, pruritus en uitslag Vasodilatatie

In gevallen waarbij brimonidine werd gebruikt als onderdeel van de medische 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) die brimonidine kregen (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 in de systemische bloedsomloop. Absorptie van timolol kan vergelijkbare bijwerkingen veroorzaken als die met systemische bètablokkers zijn gezien.

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

Tabel 3: Lijst met bijkomende bijwerkingen die waargenomen zijn met oftalmische bètablokkers en mogelijk ook met Combigan kunnen voorkomen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Systemische allergische reacties waaronder angio-oedeem, 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 Choroideuze afscheiding na filtratiechirurgie (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) Conjunctivitis Cystoïd macula-oedeem Verminderde gevoeligheid van het hoornvlies Erosie van het hoornvlies Ptosis Diplopie Pseudo-pemfigoïd Refractieveranderingen
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
Maagdarmstelselaandoeningen	Dyspepsie Buikpijn Braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia Psoriasis-achtige uitslag of exacerbatie van psoriasis Huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Seksuele disfunctie Verminderd libido
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid

Bijwerkingen gemeld met fosfaathoudende oogdruppels:
Er is in zeer zeldzame gevallen melding gemaakt van corneacalcificatie bij het gebruik van fosfaathoudende oogdruppels bij sommige patiënten met aanzienlijke beschadiging van het hoornvlies.

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 nationale meldsysteem:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be

4.9 Overdosering

Zeldzame meldingen van overdosering met Combigan bij de mens resulteerde niet in een ongunstig resultaat. De behandeling van een overdosering 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 ontvangen, waren de gemelde gebeurtenissen over het algemeen diegene die al vermeld werden als bijwerkingen.

Systemische overdosering door accidentiele inname (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 de 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, apneu, hypotonie, hypothermie, ademhalingsdepressie en stuipen.

Pediatrische patiënten
Meldingen van ernstige bijwerkingen volgend op de onbedoelde inname van brimonidine oftalmische oplossing door pediatrische patiënten zijn gepubliceerd of gerapporteerd. De patiënten ervoeren symptomen van depressie van het centraal zenuwstelsel, 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 timolol-overdosering zijn: bradycardie, hypotensie, bronchospasme, hoofdpijn, duizeligheid en hartstilstand. In een studie bij patiënten bleek dat timolol niet dialyseerbaar is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

ATC-code: S01ED51

Werkingsmechanisme

Combigan bestaat uit twee werkzame stoffen: brimonidinetartraat en timololmaleaat. Deze twee bestanddelen verlagen de verhoogde intraoculaire 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. Dankzij die selectiviteit treedt geen mydriase op, evenmin als vasoconstrictie in haarvaten verbonden met humane netvliestransplantaten.

Aangenomen wordt dat brimonidinetartraat de IOD verlaagt door de uveosclerale uitstroom te verhogen en de vorming van kamerwater te verminderen.

Timolol is een niet-selectieve bèta$_1$- en bèta$_2$-adrenerge receptorblokker die geen significante intrinsieke sympathicomimetische werking heeft, het myocard niet rechtstreeks onderdrukt en geen lokaal anesthetische (membraanstabiliserende) werking vertoont. Timolol verlaagt de IOD door de vorming van kamerwater te verminderen. Het exacte werkingsmechanisme is niet volledig bekend, maar waarschijnlijk remt timolol de toename van de cyclisch-AMP-synthese die wordt veroorzaakt door de endogene bèta-adrenerge stimulatie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

In een studie bij patiënten van wie de IOD na een minimaal 3 weken voorafgaande monotherapie met om het even welk middel onvoldoende onder controle was gebracht, werd met een behandeling gedurende 3 maanden met Combigan (tweemaal daags), timolol (tweemaal daags) en brimonidine (tweemaal daags) een extra verlaging van de gemiddelde diurnale IOD van respectievelijk 4,5, 3,3 en 3,5 mmHg waargenomen. In deze studie kon op de dalwaarde alleen een significante additionele verlaging van de IOD worden aangetoond na vergelijking met brimonidine, maar niet met timolol. Op alle andere tijdstippen werd echter een positieve trend voor superioriteit gezien. In de samengevoegde gegevens van de andere twee studies werd op alle tijdstippen een statistische superioriteit ten opzichte van timolol gezien.

Bovendien was het IOD-verlagende effect van Combigan steeds minstens even goed als het effect van een aanvullende behandeling met brimonidine en timolol (alle tweemaal daags).

In dubbelblinde studies tot 12 maanden kon het IOD-verlagende effect van Combigan lang worden gehandhaafd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Combigan

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

Brimonidine

Na oculaire toediening van een 0,2% oogdruppeloplossing bij mensen zijn de brimonidineconcentraties in het plasma laag. Brimonidine wordt niet in grote mate in het menselijk oog gemetaboliseerd en de binding aan humane plasma-eiwitten bedraagt circa 29%. De gemiddelde schijnbare halfwaardetijd in de systemische bloedsomloop na lokale toediening bij mensen was circa 3 uur.

Na orale toediening bij de mens wordt brimonidine goed geabsorbeerd en snel geëlimineerd. Het grootste deel van de dosis (circa 74% van de dosis) wordt binnen vijf dagen in de vorm van metabolieten in de urine uitgescheiden; het ongewijzigde geneesmiddel kon niet in de urine worden aangetoond. Uit in-vitrostudies met dierlijke en humane levers is gebleken dat het metabolisme voornamelijk via aldehydeoxidase en cytochroom P450 verloopt. De systemische eliminatie lijkt dan ook vooral via hepatische metabolisatie te verlopen.

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 niet in grote mate in het menselijk oog gemetaboliseerd.

Timolol

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het oculaire en systemische veiligheidsprofiel van de afzonderlijke bestanddelen is omstandig aangetoond. 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 carcinogeniciteit. Aanvullende oculaire studies naar de toxiciteit van Combigan bij herhaalde dosering duidden evenmin op een speciaal risico voor mensen.

Brimonidine

Bij dieren veroorzaakte brimonidinetartraat geen teratogene effecten, maar bij konijnen veroorzaakte het abortus en bij ratten postnatale groeireductie bij systemische blootstellingen die respectievelijk 37 en 134 keer hoger waren dan die bij mensen tijdens een behandeling worden bereikt.

Timolol

In dieronderzoek is gebleken dat bètablokkers een gereduceerde umbilicale bloedstroom, foetale groeireductie, vertraagde ossificatie en verhoogde foetale en postnatale sterfte veroorzaken, maar geen teratogeniciteit. Embryotoxiciteit (resorptie) bij konijnen en foetotoxiciteit (vertraagde ossificatie) bij ratten werden gezien bij hoge doses van timolol bij het moederdier. In onderzoek naar teratogeniciteit met muizen, ratten en konijnen konden geen foetale misvormingen worden vastgesteld bij orale doses van timolol die tot 4.200 keer hoger waren dan de dagelijkse dosis Combigan bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchloride
Natriumfosfaat, monobasisch monohydraat
Natriumfosfaat, dibasisch heptahydraat
Zoutzuur (voor pH aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH aanpassing)
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

De fles in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte fles van polyethyleen met lage dichtheid met schroefdop in polystyreen. Elke fles heeft een vulvolume van 5 ml.

De volgende verpakkingsgrootten zijn beschikbaar: dozen met 1 of 3 flessen van 5 ml.
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 S.A.
Avenue Einstein 14
1300 Wavre
België

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE: BE280052

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 februari 2006.
Datum van laatste verlenging: 30 maart 2010.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Xx/xxxx11/2025

Datum van goedkeuring: 11/2025