

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Combigan 2 mg/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En ml oppløsning inneholder:

2,0 mg brimonidintartrat, tilsvarende 1,3 mg brimonidin

5,0 mg timolol som 6,8 mg timololmaleat

Hjelpestoff med kjent effekt

Inneholder benzalkoniumklorid 0,05 mg/ml.

Inneholder fosfat 10,58 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, oppløsning

Klar, gulgrønn oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Senking av intraokulært trykk (IOT) hos pasienter med kronisk åpenvinkelglaukom eller okulær hypertensjon som har utilstrekkelig effekt av lokale betablokkere.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dosering til voksne (inkludert eldre)

Anbefalt dose er en dråpe Combigan i affisert øye/øyne to ganger daglig, med ca 12 timers mellomrom.

Pediatrisk populasjon

Combigan er kontraindisert hos nyfødte og småbarn under 2 år (se pkt. 4.3, 4.4, 4.8 og 4.9).

Sikkerhet og effekt av Combigan hos barn og ungdom i alderen 2-17 år har ikke blitt fastslått, og bruk anbefales derfor ikke (se også pkt. 4.4, 4.8 og 4.9).

Administrasjonsmåte

Som med alle øyedråper anbefales det at tåresekken klemmes sammen i øyekroken (punktokklusjon), eller at øyelokkene lukkes i to minutter for å redusere eventuell systemisk absorpsjon. Dette skal foretas rett etter instillering av hver dråpe. Dette kan medføre en reduksjon i systemiske bivirkninger og en økning i lokal aktivitet.

For å unngå kontaminasjon av øyet eller øyedråpene, ikke la flaskespissen komme i kontakt med noe.

Hvis det skal brukes mer enn ett øyemiddel lokalt, bør de forskjellige øyemidlene instilleres med minst 5 minutters mellomrom.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Reaktiv luftveissykdom, inkludert nåværende eller tidligere bronkialastma, alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom.
- Sinusbradykardi, "sick sinus syndrome", SA-blokk, andre- eller tredjegrads AV-blokk som ikke er kontrollert med pacemaker, åpenbar hjertesvikt, kardiogent sjokk.
- Bruk hos nyfødte og småbarn (under 2 år) (se pkt. 4.8)
- Pasienter som får behandling med monaminoksidase (MAO)-hemmere.
- Pasienter som bruker antidepressiva som påvirker noradrenerg transmisjon (f.eks. trisykliske antidepressiva og mianserin)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pediatrisk populasjon

Barn over 2 år, spesielt de som er i alderen 2-7 år og/eller veier ≤ 20 kg, bør behandles med forsiktighet og følges tett på grunn av høy forekomst og alvorlighetsgrad av søvnighet (se pkt. 4.8). Sikkerhet og effekt av Combigan hos barn og ungdom (2 til 17 år) er ikke fastslått (se pkt. 4.2 og 4.8).

Øyesykdommer

Noen pasienter har fått okulære allergiske reaksjoner (allergisk konjunktivitt og allergisk blefaritt) av Combigan i kliniske studier. Allergisk konjunktivitt ble sett hos 5,2 % av pasientene. Det startet vanligvis etter 3 til 9 måneder og medførte en total seponeringsrate på 3,1 %. Allergisk blefaritt ble rapportert som mindre vanlig (<1 %). Dersom det observeres allergiske reaksjoner, bør behandling med Combigan seponeres.

Forsinkede okulære overfølsomhetsreaksjoner er rapportert med oftalmisk oppløsning av brimonidintartrat 0,2 %, hvor enkelte er rapportert å være forbundet med en økning i IOT.

Combigan er ikke undersøkt hos pasienter med trangvinklet glaukom.

Systemiske effekter

Som andre øyemidler til lokal bruk kan Combigan absorberes systemisk. Det er ikke observert økt systemisk absorpsjon av de enkelte virkestoffene. På grunn av den betaadrenerge komponenten timolol kan det oppstå de samme kardiovaskulære, pulmonale og andre bivirkningene som med systemiske betaadrenerge blokkere. Forekomsten av systemiske bivirkninger etter lokal tilførsel via øyet er lavere enn for systemisk tilførsel. For å redusere systemisk absorpsjon se pkt. 4.2.

Hjertesykdommer

Hjertereaksjoner er rapportert, inkludert sjeldne tilfeller av dødsfall forbundet med hjertesvikt, etter bruk av timolol. Hos pasienter med kardiovaskulære sykdommer (f.eks. koronar hjertesykdom, Prinzmetals angina og hjertesvikt) og hypotensjon skal behandling med betablokkere vurderes nøye, og behandling med andre virkestoffer bør vurderes. Pasienter med kardiovaskulære sykdommer bør observeres med hensyn til tegn på forverring av disse sykdommene og bivirkninger.

På grunn av betablokkernes negative effekt på ledningstid bør betablokkere bare gis med varsomhet til pasienter med førstegrads hjerteblokk.

Som med systemiske betablokkere bør eventuell seponering av behandling hos pasienter med koronarsykdom foretas gradvis for å unngå rytmeforstyrrelser, hjerterinfarkt eller plutselig død.

Karsykdommer

Pasienter med alvorlig perifer sirkulasjonsforstyrrelse/-sykdom (dvs. alvorlige former for Raynauds sykdom eller Raynauds syndrom) bør behandles med varsomhet.

Luftveissykdommer

Luftveisreaksjoner, deriblant død på grunn av bronkospasmer hos pasienter med astma, er rapportert etter tilførsel av enkelte oftalmiske betablokkere. Combigan bør brukes med varsomhet hos pasienter med mild/moderat kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og bare dersom den potensielle fordelene er større enn den potensielle risikoen.

Hypoglykemi/diabetes

Betablokkere bør tilføres med varsomhet hos pasienter med spontan hypoglykemi eller pasienter med labil diabetes, idet betablokkere kan maskere tegnene og symptomene på akutt hypoglykemi.

Hypertyroidisme

Betablokkere kan også maskere tegnene på hypertyroidisme.

Combigan må brukes med forsiktighet hos pasienter med metabolsk acidose og ubehandlet feokromocytom.

Hornhinnesykdommer

Oftalmiske betablokkere kan indusere tørrhet i øynene. Pasienter med hornhinnesykdommer bør behandles med varsomhet.

Andre betablokkerende midler

Effekten på intraokulært trykk eller kjente effekter av systemisk betablokade kan bli forsterket når timolol gis pasienter som allerede får et systemisk betablokkerende middel. Responsen til disse pasientene bør observeres nøye. Bruken av to lokale betaadrenerge blokkerende midler anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Anafylaktiske reaksjoner

Pasienter som har hatt atopi eller alvorlig anafylaktisk reaksjon overfor forskjellige allergener kan reagere mer på gjentatt eksponering for slike allergener og være ikke-responderende på den vanlige adrenalindosen som brukes til behandling av anafylaktiske reaksjoner mens de tar betablokkere.

Koroidalavløsning

Koroidalavløsning er rapportert ved administrasjon av væskehemmende behandling (f.eks. timolol, acetazolamid) etter filtreringsprosedyrer.

Bedøvelse under operasjon

Betablokkerende oftamologiske midler kan blokkere systemiske betaagonisteffekter for eksempel av adrenalin. Anestesilegen må informeres dersom pasienten får timolol.

Benzalkoniumklorid

Konserveringsmidlet i Combigan, benzalkoniumklorid, kan forårsake øyeirritasjon, symptomer på tørre øyne og kan påvirke tårefilmen og hornhinnen ved langvarig bruk. Fjern kontaktlinser før påføring og vent minst 15 minutter før linsene settes inn igjen. Benzalkoniumklorid er kjent for å misfarge myke kontaktlinser. Unngå kontakt med myke kontaktlinser.

Combigan skal brukes med forsiktighet hos pasienter med tørre øyne og pasienter der det er risiko for sykdom på hornhinnen. Pasienter bør følges opp regelmessig ved langvarig bruk.

Fosfatbuffer

Combigan inneholder fosfat som i meget sjeldne tilfeller kan føre til flekker på hornhinnen fordi kalsium avleires under behandlingen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med den fastsatte kombinasjonen av brimonidin og timolol. Selv om det ikke er utført spesifikke legemiddelinteraksjonsstudier med Combigan, bør den teoretiske

muligheten for en additiv eller forsterket effekt med CNS-dempende midler (alkohol, barbiturater, opiater, sedativa eller anestetika) vurderes.

Det er en mulighet for additive effekter som gir hypotensjon og/eller uttalt bradykardi når oppløsning med ofthalmiske betablokkere gis samtidig med orale kalsiumantagonister, betaadrenerge blokkerende midler, antiarytmika (deriblant amiodaron), digitalisglykosider, parasymptomimetika eller guanetidin. Etter påføring av brimonidin er det også rapportert svært sjeldne (<1 av 10,000) tilfeller av hypotensjon. Forsiktighet anbefales derfor ved bruk av Combigan sammen med systemiske antihypertensiva.

Mydriasis som skyldes samtidig bruk av ofthalmiske betablokkere og adrenalin (epinefrin) er av og til rapportert.

Betablokkere kan øke den hypoglykemiske effekten av antidiabetika. Betablokkere kan maskere tegn og symptomer på hypoglykemi (se pkt. 4.4).

Den hypertensive reaksjonen ved brå seponering av klonidin kan forsterkes ved bruk av betablokkere.

Forsterket systemisk betablokade (f.eks. redusert hjerterefrekvens, depresjon) er rapportert ved kombinert behandling med CYP2D6-hemmere (f.eks. kinidin, fluoksetin, paroksetin) og timolol.

Samtidig bruk av en betablokker og anestesimidler kan dempe kompensatorisk takykardi og øke faren for hypotensjon (se pkt. 4.4), og anestesilegen må derfor informeres dersom pasienten bruker Combigan.

Det må utvises forsiktighet hvis Combigan brukes samtidig med jodholdige kontrastmidler eller intravenøst lidokain.

Cimetidin, hydralazin og alkohol kan øke timolols plasmakonsentrasjon.

Ingen data er tilgjengelige om nivået av sirkulerende katekolaminer etter administrasjon av Combigan. Forsiktighet anbefales imidlertid hos pasienter som tar legemidler som kan påvirke metabolisme og opptak av sirkulerende aminer, f.eks. klorpromazin, metylfenidat, reserpin.

Forsiktighet anbefales ved oppstart (eller endring av dosen) av samtidig behandling med systemiske legemidler (uansett legemiddelform) som kan interagere med alfaadrenerge agonister eller påvirke deres aktivitet, dvs. agonister eller antagonist til adrenerge reseptorer (f.eks. isoprenalin, prazosin).

Selv om det ikke er utført spesifikke legemiddelinteraksjonsstudier med Combigan, bør den teoretiske muligheten for en additiv IOT-senkende effekt med prostamider, prostaglandiner, karboanhydrasehemmere og pilokarpin taes i betraktning.

Brimonidin er kontraindisert hos pasienter som får behandling med monaminoksidase (MAO)-hemmere og pasienter på antidepressiva som påvirker noradrenerg transmisjon (f.eks. trisykliske antidepressiva og miaserin), (se pkt. 4.3). Pasienter som har fått MAO-hemmerbehandling skal vente i 14 dager etter seponering før oppstart av behandling med Combigan.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av den fastsatte kombinasjonen av brimonidin og timolol hos gravide kvinner. Combigan skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig. For å redusere systemisk absorpsjon se pkt. 4.2.

Brimonidintartrat

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av brimonidintartrat hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye maternotoksiske doser (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Timolol

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter ved doser vesentlig høyere enn det som vil bli brukt i klinisk praksis (se pkt. 5.3).

Epidemiologiske studier har ikke vist misdannelser, men har vist en fare for intrauterin veksthemming når betablokkere gis oralt. I tillegg er det observert tegn og symptomer på betablokade (f.eks. bradykardi, hypotensjon, respirasjonshemming og hypoglykemi) hos nyfødte når betablokkere er gitt frem til fødsel. Dersom Combigan gis under graviditet og helt frem til fødsel, bør den nyfødte overvåkes nøye de første levedagene.

Amming

Brimonidintartrat

Det er ukjent om brimonidin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker, men det skilles ut i melken hos diegivende rotter.

Timolol

Betablokkere skilles ut i morsmelk hos mennesker. Ved terapeutiske doser av timolol i øyedråper er det imidlertid ikke sannsynlig at det vil foreligge tilstrekkelige mengder i brystmelk til å forårsake kliniske symptomer på betablokade hos spedbarnet. For å redusere systemisk absorpsjon se pkt. 4.2.

Combigan bør ikke brukes av kvinner som ammer.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Combigan har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Combigan kan gi forbigående tåkesyn, synsforstyrrelser, utmattelse og/eller døsighet som kan svekke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienten bør ikke kjøre bil og bruke maskiner før disse symptomene har gått over.

4.8 Bivirkninger

Ut fra 12 måneders kliniske data var de vanligst rapporterte bivirkningene konjunktival hyperemi (ca 15% av pasientene) og brennende følelse i øyet (ca 11% av pasientene). De fleste tilfellene var lette og medførte bare en seponeringsgrad på henholdsvis 3,4% og 0,5%.

Følgende bivirkninger ble rapportert i kliniske studier med Combigan:

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Følgende terminologi er brukt for å klassifisere forekomsten av bivirkninger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Øyesykdommer

Svært vanlige: konjunktival hyperemi, brennende følelse.

Vanlige: stikkende følelse i øyet, allergisk konjunktivitt, korneaerosjon, overflatisk punktformet keratitt, kløe i øyet, konjunktival follikulose, synsforstyrrelser, blefaritt, epifora, øyetørrehet, øyeutflod, øyesmerter, øyeirritasjon, følelse av fremmedlegemer.

Mindre: redusert synsskarphet, konjunktivalt ødem, follikulær konjunktivitt, allergisk blefaritt, konjunktivitt, bevegelige flekker i synsfeltet, astenopi, fotofobi, papillær hypertrofi, øyelokksmerter, konjunktival blekhet, korneaødem, korneainfiltrater, avløsning av glasslegemet i øyet.

Psykiatriske lidelser

Vanlige: depresjon

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: søvnighet, hodepine

Mindre vanlige: svimmelhet, synkope

Hjertesykdommer

Mindre vanlige: stuvningssvikt, palpitasjoner

Karsykdommer

Vanlige: hypertensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: rhinitt, nesetørhet

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: munntørhet

Mindre vanlige: smaksforvrengning, kvalme, diaré

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: øyelokksødem, øyelokkskløe, øyelokkserytem

Mindre vanlige: allergisk kontaktdermatitt

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: astenitilstander

Følgende bivirkninger er rapportert etter markedsføring av Combigan:

Øyesykdommer

Ikke kjent: tåkesyn

Hjertesykdommer

Ikke kjent: arytmier, bradykardi, takykardi

Karsykdommer

Ikke kjent: hypotensjon

Hudsykdommer

Ikke kjent: erythem facial

Andre bivirkninger som er sett med en av komponentene, som muligens kan oppstå med Combigan:

Brimonidin

Øyesykdommer: iritt, iridosyklitt (anterior uveitt), miose

Psykiatriske lidelser: søvnløshet

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum: øvre luftveissymptomer, dyspné

Gastrointestinale sykdommer: gastrointestinale symptomer

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: systemiske allergiske reaksjoner

Hud- og underhudssykdommer: hudreaksjon som erytem, ansiktsødem, pruritus, utslett og vasodilatasjon

I tilfeller hvor brimonidin er brukt som en del av den medisinske behandlingen ved medfødt glaukom er symptomer på brimonidinoverdosering som bevissthetstap, letargi, søvnløshet, hypotensjon, hypotoni, bradykardi, hypotermi, cyanose, blekhet, respiratorisk depresjon og apné rapportert hos nyfødte og småbarn (under 2 år) som fikk brimonidin (se pkt. 4.3).

Høy forekomst og alvorlighetsgrad av søvnighet er rapportert hos barn over 2 år, spesielt de som er i alderen 2-7 år og/eller veier < 20 kg (se pkt. 4.4).

Timolol

Som med andre lokale ofthalmiske legemidler absorberes Combigan (brimonidintartrat/timolol) i den systemiske sirkulasjonen. Absorpsjon av timolol kan gi bivirkninger som minner om bivirkningene ved bruk av systemiske betablokkere.

Forekomsten av systemiske bivirkninger etter lokal tilførsel via øyet er lavere enn for systemisk tilførsel. For å redusere systemisk absorpsjon se pkt. 4.2.

Andre bivirkninger som er observert med ofthalmiske betablokkere, og som også kan forekomme med Combigan, er angitt nedenfor:

Forstyrrelser i immunsystemet: systemiske allergiske reaksjoner som angioødem, elveblest, lokalt og generelt utslett, pruritus, anafylaktisk reaksjon

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer: hypoglykemi

Psykiatriske lidelser: søvnløshet, mareritt, hukommelsestap, hallusinasjon

Nevrologiske sykdommer: cerebrovaskulær hendelse, cerebral iskemi, økning i tegn og symptomer på myasthenia gravis, parestesi

Øyesykdommer: keratitt, koroidalavløsning etter filtreringskirurgi (se pkt. 4.4), nedsatt korneafølsomhet, korneaerosjon, ptose, diplopi

Hjertesykdommer: brystmerter, ødem, atrioventrikulær blokk, hjertestans, hjertesvikt

Karsykdommer: Raynauds fenomen, kalde hender og føtter

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum: bronkospasme (hovedsakelig hos pasienter med underliggende bronkospastisk sykdom), dyspné, hoste

Gastrointestinale sykdommer: dyspepsi, magesmerter, oppkast

Hud- og underhudssykdommer: alopeci, psoriasislignende utslett eller forverring av psoriasis, hudutslett

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett: myalgi

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer: seksuell dysfunksjon, nedsatt sexlyst

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: utmattelse

Bivirkninger rapportert med fosfatholdige øyedråper:

Det er rapportert tilfeller med forkalkninger på hornhinnen i forbindelse med bruk av øyedråper som inneholder fosfat. Hos noen pasienter har dette forårsaket betydelige skader på hornhinnen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Sjeldne rapporter av overdosering med Combigan hos mennesker medførte ingen negative resultater. Behandling av overdosering omfatter støttende og symptomatisk behandling. Pasientens luftveier skal holdes åpne.

Brimonidin

Ofthalmisk overdosering (voksne)

I de mottatte tilfellene har de rapporterte hendelsene som regel vært de samme som dem som allerede er angitt som bivirkninger.

Systemisk overdosering som følge av utilsiktet inntak (voksne)

Det foreligger begrenset informasjon om utilsiktet inntak av brimonidin hos voksne. Den eneste rapporterte bivirkningen til dags dato var hypotensjon. Det ble rapportert at hypotensjonen ble etterfulgt av rebound-hypertensjon. Det er rapportert at oral overdosering av andre alfa-2-agonister har forårsaket symptomer som hypotensjon, asteni, oppkast, letargi, sedasjon, bradykardi, arytmier, miose, apné, hypotoni, hypotermi, respiratorisk depresjon og anfall.

Pediatrisk populasjon

Rapporter om alvorlige bivirkninger etter utilsiktet inntak av oftalmisk oppløsning av brimonidin hos barn er publisert eller rapportert til Allergan. Barna fikk symptomer på CNS-hemming, vanligvis forbigående koma eller lavt bevissthetsnivå, letargi, søvnløshet, hypotoni, bradykardi, hypotermi, blekhet, respiratorisk depresjon og apné, og trengte innleggelse på intensivavdeling med intubering hvis indisert. Det ble rapportert full restituering hos samtlige barn, vanligvis innen 6-24 timer.

Timolol

Symptomer på systemisk timololoverdosering omfatter bradykardi, hypotensjon, bronkospasmer, hodepine, svimmelhet og hjertestans. En pasientstudie viste at timolol ikke er lett dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Øyemidler - glaukommidler og miotika - betablokkere - timolol, kombinasjoner, ATC-kode: S01E D51

Virkningsmekanisme

Combigan består av to virkestoffer: brimonidintartrat og timololmaleat. Disse to komponentene senker forhøyet intraokulært trykk (IOT) ved utfyllende virkningsmekanismer, og den kombinerte effekten gir ytterligere IOT-senking i forhold til hver forbindelse gitt alene. Combigan har raskt innsettende virkning.

Brimonidintartrat er en adrenerg alfa₂-reseptoragonist som er 1000 ganger mer selektiv for alfa₂-adrenoreseptoren enn alfa₁-adrenoreseptoren. Denne selektiviteten gir ingen mydriasis og heller ingen vasokonstriksjon i mikrovaskulatur i forbindelse med retinatransplantasjoner på mennesker.

Det antas at brimonidintartrat senker IOT ved å øke uveoskleral drenering og redusere produksjonen av kammervann.

Timolol er en beta₁- og beta₂- ikke-selektiv adrenerg reseptorblokker som ikke har signifikant sympatomimetisk, direkte myokardhemmende eller lokalanestetisk (membranstabiliserende) aktivitet. Timolol senker IOT ved å redusere produksjonen av kammervann. Den nøyaktige virkningsmekanismen er ikke klarlagt, men hemming av økt syklisk AMP-syntese forårsaket av endogen betaadrenerg stimulering er sannsynlig.

Klinisk effekt

I tre kontrollerte, dobbeltblinde kliniske studier ga Combigan (to ganger daglig) et klinisk relevant tilleggfall i gjennomsnittlig døgn-IOT i forhold til timolol (to ganger daglig) og brimonidin (to eller tre ganger daglig) gitt som monoterapi.

I en studie med pasienter med IOT utilstrekkelig kontrollert etter en minst 3 ukers innkjøringsperiode med monoterapi, ble det observert ytterligere fall i gjennomsnittlig døgn-IOT på 4,5, 3,3 og 3,5 mmHg ved 3 måneders behandling to ganger daglig med henholdsvis Combigan, timolol og brimonidin. I denne studien, før morgendosen, kunne et signifikant tilleggfall i IOP kun vises ved sammenligning

med brimonidin, ikke med timolol, men en positiv trend med overlegenhet ble sett ved alle andre tidspunkter. I samlede data fra de to andre studiene ble det sett gjennomgående statistisk overlegenhet versus timolol.

I tillegg var Combigans IOT-senkende effekt konsistent ikke dårligere enn den oppnådd ved behandling med brimonidin og timolol (alle to ganger daglig).

Combigans IOT-senkende effekt er vist å vedvare i dobbeltblinde studier på inntil 12 måneder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Combigan

Plasmakonsentrasjoner av brimonidin og timolol ble bestemt i en studie med cross-over design som sammenlignet monoterapibehandling med Combiganbehandling hos friske forsøkspersoner. Det var ingen statistisk signifikante forskjeller i brimonidins og timolols AUC mellom Combigan og de respektive monoterapibehandlingene. Gjennomsnittlige C_{max} -verdier i plasma for brimonidin og timolol etter dosering med Combigan var henholdsvis 0,0327 og 0,406 ng/ml.

Brimonidin

Etter okulær administrasjon av en 0,2% øyedråpeoppløsning er plasmakonsentrasjonen av brimonidin lav. Brimonidin metaboliseres i liten grad i øyet, og plasmaproteinbindingen er ca 29%. Gjennomsnittlig tilsynelatende halveringstid i systemisk sirkulasjon er ca 3 timer etter lokal dosering.

Etter oral administrasjon absorberes brimonidin godt og elimineres raskt. Mesteparten av dosen (ca 74%) ble utskilt som metabolitter i urin innen fem dager, og uendret legemiddel ble ikke påvist i urin. In vitro-studier, med lever fra dyr og mennesker, indikerer at metabolismen i stor grad medieres av aldehydoksidasen og cytokrom P450. Systemisk eliminering synes derfor primært å være levermetabolisme.

Brimonidin bindes i stor grad og reversibelt til melanin i øyevæv uten skadelige virkninger. Akkumulering forekommer ikke i fravær av melanin.

Brimonidin metaboliseres i liten grad i øyet hos mennesker.

Timolol

Etter okulær administrasjon av en 0,5% øyedråpeoppløsning i forbindelse med kataraktkirurgi var maksimal timololkonsentrasjon i kammervævet 898 ng/ml 1 time etter dosering. Deler av dosen absorberes systemisk hvor den i stor grad metaboliseres i lever. Timolols halveringstid i plasma er ca 7 timer. Timolol metaboliseres delvis i lever, og timolol og dets metabolitter utskilles via nyrene. Timolol er i liten grad bundet til plasmaproteiner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

De enkelte komponentenes okulære og systemiske sikkerhetsprofil er godt klarlagt. Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av de enkelte komponentenes sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. Okulære toksisitetstester ved gjentatt dosering av Combigan viste heller ingen spesiell fare for mennesker.

Brimonidin

Brimonidintartrat forårsaket ingen teratogene effekter hos dyr, men forårsaket abort hos kaniner og postnatal veksthemming hos rotter ved systemisk eksponering på henholdsvis ca 37 og 134 ganger det som oppnås ved behandling av mennesker.

Timolol

I dyrestudier er betablokkere vist å gi redusert blodgjennomstrømning i navlestreng, redusert fostervekt, forsinket forbenning og økt foster- og nyføddedød, men ikke teratogenitet. Med timolol er

det sett embryotoksisitet (resorpsjon) hos kaniner og fostertoksisitet (forsinket forbenning) hos rotter når det er gitt høye doser til moren. Teratogenitetsstudier med mus, rotter og kaniner, med orale timololdoser inntil 4200 ganger human døgndose av Combigan, ga ingen holdepunkter for fostermisdannelser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Benzalkoniumklorid
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatheptahydrat
Saltsyre eller natriumhydroksid for å justere pH
Vann, rensset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

21 måneder.

Etter første gangs åpning: Brukes innen 28 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar flasken i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvite lavtetthets polyetylenflasker med polystyren skrukorker. Hver flaske har et fyllingsvolum på 5 ml.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige: esker med 1 eller 3 flasker à 5 ml. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie AS
Postboks 565
1327 Lysaker
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

05-3535

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. november 2005
Dato for siste fornyelse: 30. mars 2010

10. OPPDATERINGSDATO
01.04.2022