

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Combigan 2 mg/ml + 5 mg/ml silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää:

2,0 mg brimonidiinitartraattia vastaten 1,3 mg brimonidiinia
5,0 mg timololia vastaten 6,8 mg timololimaleaattia.

Sisältää bentsalkoniumkloridia 0,05 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos

Kirkas, vihertävän keltainen liuos

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Silmänsisäisen paineen (IOP) alentaminen potilailla, joilla on krooninen avokulmaglaukooma tai kohonnut silmänpaine ja jotka eivät reagoi riittävästi paikallisesti annettaviin beetasalpaajiin.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Pediatriset potilaat

Combigan on vasta-aiheinen vastasyntyneille ja imeväisikäisille (alle 2-vuotiaille) (ks. 4.3 Vasta-aiheet, 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet, 4.8 Haittavaikutukset ja 4.9 Yliannostus).

Combiganin turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole selvitetty lapsilla eikä nuorilla (2–17-vuotiailla), ja siksi sen käyttö ei ole suositeltavaa lapsilla eikä nuorilla (ks. myös kohta 4.4 ja kohta 4.8).

Suosittelava annostus aikuisille (myös iäkkäille)

Suosittelava annos on yksi tippa Combigania silmään tai silmiin kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein. Jos samanaikaisesti käytetään useaa paikallisesti annettavaa silmä lääkevalmistetta, lääkkeet on syytä antaa vähintään 5 minuutin välein.

Antotapa

Kuten aina silmätippojen yhteydessä, kyynelpussin painamista sisemmästä luomikulmasta (kyynelpisteen sulkeminen) tai silmien sulkemista suositellaan kahden minuutin ajan mahdollisen systeemisen imeytymisen vähentämiseksi. Näin on syytä tehdä välittömästi jokaisen tipan tiputtamisen jälkeen. Tämä voi vähentää systeemisiä haittavaikutuksia ja lisätä paikallista vaikutusta.

Silmän ja silmätippojen kontaminaation välttämiseksi tippapullon kärjen ei saa antaa koskettaa mihinkään pintaan.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat

Combiganin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Lääkettä on siksi syytä antaa varoen näille potilaille.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Reaktiivinen hengitysteiden sairaus, kuten keuhkoastma, tai anamneesissa oleva keuhkoastma, vaikea krooninen ahtauttava keuhkosairaus.
- Sinusbradykardia, sairaan sinuksen oireyhtymä, sino-atriaalinen katkos, toisen tai kolmannen asteen AV-katkos, jota ei ole hoidettu tahdistimen avulla, todettu sydämen vajaatoiminta, kardiogeeninen sokki.
- Vastasyntyneet ja imeväisikäiset (alle 2-vuotiaat) (ks. kohta 4.8)
- Potilaat, jotka saavat monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjiä.
- Potilaat, jotka saavat masennuslääkkeitä, jotka vaikuttavat noradrenergiseen transmissioon (esim. trisykliset masennuslääkkeet ja mianseriini).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pediatriset potilaat

2-vuotiaiden ja vanhempien lasten, etenkin 2–7-vuotiaiden ja/tai ≤ 20 kg:n painoisten lasten, hoidossa on oltava varovainen ja potilaan tilaa on seurattava tarkoin, koska uneliaisuuden esiintyvyys ja vakavuusaste on suuri. Combiganin tehoa ja turvallisuutta (2–17-vuotiaille) lapsille ja nuorille ei ole tutkittu (ks. kohta 4.2 ja kohta 4.8).

Kliinisissä tutkimuksissa on joillakin potilailla ilmennyt silmässä allergiatyyppisiä reaktioita (allergista sidekalvotulehdusta ja allergista luomitulehdusta) Combigan-hoidon yhteydessä. Allergista sidekalvotulehdusta todettiin 5,2 prosentilla potilaista. Reaktio ilmeni tavallisesti 3 - 9 kuukauden kuluessa ja johti hoidon keskeyttämiseen kaikkiaan 3,1 prosentissa tapauksista. Allergista luomitulehdusta ilmoitettiin melko harvoin (< 1 %). Jos allergisia reaktioita ilmenee, Combigan-hoito on lopetettava.

Viivästyneitä silmän yliherkkyysreaktiota on raportoitu 0,2 % brimonidiiniratraattia sisältävän silmätippaliuoksen osalta, ja joihinkin näistä on ilmoitettu liittyvän silmänpaineen nousua.

Kuten muutkin paikallisesti annettavat silmälääkkeet, Combigan voi imeytyä systeemisesti. Yksittäisen vaikuttavan aineen systeemisen imeytymisen ei ole todettu lisääntyvän. Lääkkeen beeta-adrenergisen komponentin, timololin, takia voi ilmetä samantyyppisiä kardiovaskulaarisia, pulmonaarisia ja muita haittavaikutuksia kuin systeemisiä beetasalpaajia käytettäessä. Haittavaikutuksia esiintyy harvemmin paikallisesti silmään annosteltaessa, kuin systeemisesti annosteltaessa. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (katso kohta 4.2).

Sydän

Sydämeen kohdistuvia haittavaikutuksia on ilmoitettu timololin annon jälkeen, mukaan lukien harvoin kuolemaan johtanut sydämen toiminnanvaja. Potilailla, joilla on sydänsairaus (esim. sepelvaltimotauti, Prinzmetalin angiina tai sydämen vajaatoiminta) ja alhainen verenpaine, beetasalpaajahoitoa on tarkkaan arvioitava ja vaihtoehtoista lääkettä harkittava. Sydänsairautta sairastavia potilaita tulee seurata sairauden pahenemisen ja haittavaikutusten takia.

Koska beetasalpaajat vaikuttavat johtumisaikaan, niitä on annettava varoen potilaille, joilla on ensimmäisen asteen katkos.

Kuten systeemisiä beetasalpaajakin käytettäessä, jos hoito on lopetettava potilailla, joilla on sepelvaltimosairaus, hoito on lopetettava vähitellen rytmihäiriöiden, sydäninfarktin tai äkillisen kuoleman välttämiseksi.

Verisuonisto

Potilaita, joilla on vakava ääreisverenkiertohäiriö (s.o. vaikea Raynaud'n tauti tai Raynaud'n oireyhtymä), on lääkittävä varoen.

Hengityselimet

Hengitystiereaktioita, mukaan lukien bronkospasmista johtuva kuolema, on raportoitu astmapotilailla joidenkin silmään annettavien beetasalpaajien annostuksen jälkeen. Combigan-silmätippoja pitää käyttää varoen potilailla, joilla on lievä/keskivaikkea keuhkoastma (COPD) ja vain jos hoidon mahdolliset hyödyt ylittävät mahdolliset haitat.

Hypoglykemia/diabetes

Beetasalpaajia on annettava varoen potilaille, joilla voi spontaanisti ilmetä hypoglykemiaa, tai epävakaa diabetesta sairastaville, koska beetasalpaajat voivat peittää akuutin hypoglykemian oireet.

Kilpirauhasen liikatoiminta

Beetasalpaajat voivat myös peittää kilpirauhasen liikatoiminnan oireet.

Combigan-hoidossa on oltava varovainen metabolista asidoosia ja hoitamattomaa feokromosytoomaa sairastavilla potilailla.

Sarveiskalvosairaudet

Silmään annettavat beetasalpaajat saattavat aiheuttaa silmien kuivumista. Potilaita, joilla on sarveiskalvosairaus, on lääkittävä varoen.

Muut beetasalpaajat

Vaikutus silmänsisäiseen paineeseen tai systeemisen beetasalpaajien tunnetut vaikutukset saattavat voimistua, jos timololia annetaan potilaalle, joka ennestään käyttää suun kautta otettavia beetasalpaajia. Tällaisen potilaan vastetta tulee tarkkailla tiiviisti. Kahden paikallisesti annosteltavan beetasalpaajan käyttöä ei suositella (katso kohta 4.5).

Anafylaktiset reaktiot

Beetasalpaajahoitoa saavat potilaat, joilla on esiintynyt atopiaa tai vakavia anafylaktisia reaktioita eri allergeeneille, voivat reagoida voimakkaammin saman allergeenin toistuvalla altistuksella eikä vastetta saada anafylaktisten reaktioiden hoitoon tavanomaisesti käytetyillä adrenaliiniannoksilla.

Suonikalvon irtoaminen

Käytettäessä kammionesteen määrää vähentävää hoitoa (esim. timololi, asetatsoliamidi) filtroivan silmäleikkauksen jälkeen on havaittu silmän suonikalvon irtoamista.

Kirurginen anestesia

Silmään annettavat beetasalpaajat voivat salvata systeemisten beeta-agonistien esim. adrenaliinin vaikutukset. Anestesia- ja analgeetikoidille pitää kertoa, jos potilas on saanut timololia.

Combiganin säilyteaine, bentsalkoniumkloridi, voi ärsyttää silmiä. Piilolasit on otettava pois ennen lääkkeen käyttöä ja lääkkeen käytön jälkeen on odotettava vähintään 15 minuuttia, ennen kuin piilolasit pannaan takaisin paikalleen. Bentsalkoniumkloridin tiedetään värjäävän pehmeitä piilolaseja. Vältä kosketusta pehmeiden piilolasien kanssa.

Combigania ei ole tutkittu sulkukulmaglaukoomaa sairastavien potilaiden hoidossa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty brimonidiiniin ja timololin kiinteällä yhdistelmällä. Vaikka Combiganin osalta ei ole tehty spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia, on otettava huomioon additiivisen tai potensoivan vaikutuksen teoreettinen mahdollisuus, kun sitä käytetään samanaikaisesti keskushermostoa lamauttavien aineiden (alkoholin, barbituraattien, opiaattien, sedatiivien tai anestesia-aineiden) kanssa.

Hypotensioon ja/tai ilmeiseen bradykardiaan johtavia additiivisia vaikutuksia voi mahdollisesti ilmetä, kun silmään annettavaa beetasalpaajaliuosta käytetään samanaikaisesti suun kautta annettavien kalsiuminestäjien, beetasalpaajien, rytmihäiriölääkkeiden (kuten amiodaroni), digitalisglykosidien, parasympatomimeettien tai guanetidiiniin kanssa. Brimonidiinia käytettäessä on myös raportoitu erittäin harvinaisina (<1/10 000) tapauksina verenpaineen laskua. Combigania on siksi käytettävä varoen systeemisten verenpainelääkkeiden kanssa.

Ajoittain on raportoitu samanaikaisesti silmään annettavan beetasalpaajan ja adrenaliinin (epinefriini) käytöstä aiheutuvaa mydriaasia.

Beetasalpaajat voivat lisätä diabeteslääkkeiden hypoglykeemistä vaikutusta. Beetasalpaajat voivat peittää hypoglykemian oireet ja löydökset (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Klonidiinin käytön äkillisen lopettamisen aiheuttama verenpaineen nousu voi voimistua, jos samanaikaisesti käytetään beetasalpaajia.

Käytettäessä timololia yhdessä CYP2D6-entsyymien estäjien (esim. kidiniini, fluoksetiini, paroksetiini ja timololi) kanssa on todettu systeemisen beetasalpaajavaikutuksen voimistumista (esim. alentunutta sydämen lyöntitiheyttä, depressiota).

Beetasalpaajan ja anestesia-aineiden samanaikainen käyttö voi heikentää kompensatorista takykardiaa ja lisätä hypotension riskiä (katso kohta 4.4), joten nukutuslääkärille on siksi kerrottava, jos potilas käyttää Combigan-valmistetta.

Varovaisuutta on noudatettava, jos Combigania käytetään samanaikaisesti jodia sisältävien varjoaineiden tai suonensisäisesti annettavan lidokaiinin kanssa.

Simetidiini, hyalalatsiini ja alkoholi voivat lisätä timololin pitoisuutta plasmassa.

Combiganin antamisen jälkeen verenkierrossa ilmenevien katekolamiinien pitoisuuksista ei ole tutkimustietoa. On kuitenkin oltava varovainen, jos potilas saa lääkettä, joka voi vaikuttaa verenkierrossa esiintyvien amiinien, esim. klooripromatsiinin, metyyylifenidaatin ja reserpiinin metaboliaan ja soluunottoon.

On oltava varovainen, kun aletaan käyttää samanaikaisesti systeemistä lääkettä (tai sen annostusta muutetaan) (farmaseuttisesta antomuodosta riippumatta), jolla voi olla yhteisvaikutus α -adrenergisten agonistien kanssa tai joka voi vaikuttaa niiden aktiviteettiin. Näitä lääkkeitä ovat esim. adrenergisen reseptorin agonistit tai antagonistit, kuten isoprenaliini ja pratsosiini.

Vaikka Combiganin osalta ei ole tehty spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia, on otettava huomioon additiivisen silmänpainetta laskevan vaikutuksen teoreettinen mahdollisuus, kun sitä käytetään samanaikaisesti prostamidien, prostaglandiinien, hiilihappoanhydraasin estäjien ja pilokarpiinin kanssa.

Brimonidiini on vasta-aiheinen potilaille, joita hoidetaan monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjällä, ja potilaille, jotka saavat noradrenaliinivälitteiseen hermoimpulssin siirtoon vaikuttavia masennuslääkkeitä (esim. trisyklisiä masennuslääkkeitä ja mianseriinia) (ks. kohta 4.3). MAO-estäjillä hoidettujen potilaiden on odotettava 14 päivää hoidon lopettamisen jälkeen ennen kuin Combigan-hoito voidaan aloittaa.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoa brimonidiinin ja timololin kiinteän yhdistelmän käytöstä raskaana oleville naisille. Combigan-silmätippoja ei pidä käyttää raskaana oleville naisille, ellei se ole selkeästi tarpeellista. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (katso kohta 4.2).

Brimonidiinitartraatti

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja brimonidiinitartraatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta suurilla emolle toksisilla annoksilla (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

Timololi

Timololilla tehdyt eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta merkittävästi suuremmilla annoksilla kuin kliinisessä käytössä käytettävät annokset (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

Epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole todettu epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia, mutta niissä on osoitettu kohdunsisäisen kasvun hidastumisen riski, kun beetasalpaajia annettiin suun kautta. Beetasalpauksen merkkejä ja oireita (esim. bradykardia, hypotensio, hengityksen vaikeutuminen ja hypoglykemia) on lisäksi todettu vastasyntyneillä, kun beetasalpaajia annettiin synnytykseen saakka. Jos Combigan-hoitoa annetaan raskauden aikana synnytykseen saakka, vastasyntyntä on seurattava tarkoin ensimmäisten elinpäivien aikana.

Imetys

Brimonidiinitartraatti

Ei tiedetä erittykö brimonidiini ihmisen rintamaitoon, mutta sen tiedetään erittyvän imettävän rotan maitoon.

Timololi

Beetasalpaajat erittyvät ihmisen rintamaitoon. Silmätipoissa ei kuitenkaan terapeuttisilla annoksilla ole timololia niin paljon, että olisi todennäköistä, että pitoisuus ihmisen rintamaidossa riittäisi aiheuttamaan beetasalpauksen oireita vastasyntyneellä. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (katso kohta 4.2).

Imettävien naisten ei pidä käyttää Combigania.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Combiganin vaikutus ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita on vähäinen. Combigan saattaa aiheuttaa ohimenevää näön sumenemista, näköhäiriöitä, väsymystä ja/tai uneliaisuutta, joka voi huonontaa ajokykyä ja koneiden käyttökykyä. Potilaan on odotettava näiden oireiden häviämistä ennen auton ajamista tai koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

12 kuukauden kliinisissä tutkimuksissa yleisimmät haittavaikutukset olivat sidekalvon hyperemia (noin 15 % potilaista) ja silmän kirveleminen (noin 11 % potilaista). Useimmat näistä haittavaikutuksista olivat lieviä ja aiheuttivat hoidon lopettamisen vain 3,4 % :lla potilaista hyperemian takia ja 0,5 % :lla kirvelemisen takia.

Seuraavia lääkevalmisteiden aiheuttamia haittavaikutuksia on raportoitu Combigania koskevista kliinisistä tutkimuksista:

Silmät

Hyvin yleiset (>1/10): sidekalvon hyperemia, kirvely

Yleiset (>1/100, <1/10): silmän pistely, silmän kutina, allerginen sidekalvotulehdus, sidekalvon folikuloosi, näköhäiriö, blefariitti, epifora, sarveiskalvon eroosio, pinnallinen pistemäinen keratiitti, kuivasilmäisyys, erite silmästä, silmäkipu, silmä-ärsytys, rikan tunne silmässä

Melko harvinaiset (>1/1000, <1/100) näön tarkkuuden heikkeneminen, sidekalvon turvotus, folikulaarinen sidekalvotulehdus, allerginen luomitulehdus, sidekalvotulehdus, lasiaskellujat, silmien väsyminen, valonarkuus, papillien hypertrofia, silmäluomen kipu, sidekalvon vaaleneminen, sarveiskalvon turvotus, sarveiskalvon infiltraatit, lasiaisen irtoaminen

Psyykkiset häiriöt

Yleiset (>1/100, <1/10): masennus

Hermosto

Yleiset (>1/100, <1/10): uneliaisuus, päänsärky

Melko harvinaiset (>1/1000, <1/100): heitehuimaus, pyörtyminen

Sydän

Melko harvinaiset (>1/1000, <1/100): kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sydämentykytytys

Verisuonisto

Yleiset (>1/100, <1/10): kohonnut verenpaine

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset (>1/1000, <1/100): nuha, nenän kuivuus

Ruoansulatuselimistö

Yleiset (>1/100, <1/10): suun kuivuminen

Melko harvinaiset (>1/1000, <1/100): makuaistin muutokset, pahoinvointi, ripuli

Iho ja ihonalainen kudος

Yleiset (>1/100, <1/10): silmäluomen turvotus, silmäluomen kutina, silmäluomen eryteema

Melko harvinaiset (>1/1000, <1/100): allerginen kosketusdermatiitti

Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset (>1/100, <1/10): heikkous

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu Combiganin markkinoille tulon jälkeen:

Silmät

Tuntematon: näön hämärtyminen

Sydän

Tuntematon: sydämen rytmihäiriöt, bradykardia, takykardia

Verisuonisto

Tuntematon: verenpaineen aleneminen

Iho

Tuntematon: kasvojen eryteema

Muita haittavaikutuksia on todettu jonkin komponentin osalta erikseen ja samoja haittavaikutuksia voi ilmetä Combiganin käytön yhteydessä:

Brimonidiini

Silmät: iriitti, iridosykliitti (anteriorinen uveiitti), mioosi

Psyykkiset häiriöt: unettomuus

Verisuonisto: verenpaineen aleneminen

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: ylähengitysteiden oireet, hengenahdistus

Ruoansulatuselimistö: maha-suolikanavan oireet

Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat: systeemiset allergiset reaktiot

Iho ja ihonalainen kudokset: ihoreaktio mukaan lukien eryteema, kasvojen edeema, kutina, ihottuma ja vasodilataatio

Kun brimonidiinia on annettu osana synnyntäisen glaukooman hoitoon käytettävää lääkehoitoa, vastasyntyneillä ja imeväisikäisillä (alle 2-vuotiailla) brimonidiinihoitoa saaneilla on raportoitu brimonidiinin yliannoksen oireita, kuten tajunnanmenetyksiä, letargiaa, uneliaisuutta, hypotensiota, hypotoniaa, bradykardiaa, hypotermiaa, syanoosia, kalpeutta, hengityslamaa ja apneaa (ks. kohta 4.3).

Uneliaisuuden esiintyvyys ja vakavuusaste on ollut suuri 2-vuotiailla ja vanhemmilla lapsilla, etenkin 2–7-vuotiailla ja/tai ≤ 20 kg:n painoisilla lapsilla (ks. kohta 4.4).

Timololi

Muiden paikallisesti annosteltavien silmlääkkeiden tavoin Combigan (brimonidiinitartraatti/timololi) imeytyy systeemisesti. Samantyyppisiä epätoivottuja vaikutuksia saattaa ilmetä kuin systeemisiä beetasalpaajia käytettäessä.

Systeemisiä haittavaikutuksia esiintyy harvemmin paikallisesti silmään annosteltaessa, kuin systeemisesti annosteltaessa. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (katso kohta 4.2).

Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia on havaittu silmään annosteltavien beetasalpaajien käytön yhteydessä ja niitä voi siksi esiintyä myös Combigan-silmätippojen käytön yhteydessä:

Immuunijärjestelmä: systeemiset allergiset reaktiot, mukaan lukien angioedeema, urtikaria, paikallinen ja laajalle levinnyt ihottuma, kutina, anafylaktinen reaktio.

Aineenvaihdunta: hypoglykemia.

Psyykkiset häiriöt: unettomuus, painajaiset, muistinmenetys.

Hermosto: aivoverisuonitapahtuma, aivoiskemia, myasthenia gravis oireiden lisääntyminen, harhatuntemukset

Silmät: sarveiskalvotulehdus, suonikalvon irtauma filtroivan silmäleikkauksen jälkeen (katso kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet), sarveiskalvon tuntoherkkyyden aleneminen, sarveiskalvon haavauma, riippuluomi, kahtena näkeminen.

Sydän: rintakipu, turvotus, eteis-kammiokatkos, sydänpysähdys, sydämen vajaatoiminta.

Verisuonisto: Raynaud'n tauti, kylmät kädet ja jalat.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: bronkospasmi (pääasiassa potilailla, joilla on ennestään jokin bronkospastinen sairaus), hengenahdistus, yskä.

Ruoansulatuselimistö: ruoansulatushäiriö, vatsakipu, oksentaminen.

Iho ja ihonalainen kudokset: hiustenlähtö, psoriaasin kaltainen ihottuma tai psoriaasin paheneminen, ihottuma.

Luusto, lihakset ja sidekudos: lihaskipu.

Sukupuolielimet ja rinnat: sukupuolinen toimintahäiriö, heikentynyt sukupuolivietti.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: uupumus.

Fosfaatteja sisältävistä silmätiposta ilmoitettuja haittavaikutuksia:
Hyvin harvinaisena haittana on ilmoitettu fosfaattia sisältävien silmätipojen käytön yhteydessä sarveiskalvon kalkkeutumista, joka joillakin potilailla on aiheuttanut huomattavia sarveiskalvovaurioita.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Combigan-silmätippojen käyttöön liittyviä yliannostustapauksia ihmisellä on raportoitu harvoin, eikä yliannostuksesta seurannut vahingollisia vaikutuksia. Yliannostustapauksissa hoidon tulee olla tukevaa ja oireenmukaista. Potilaan hengitystiet on pidettävä auki.

Brimonidiini

Silmään annettu yliannos (aikuiset):

Ilmoitetuissa tapauksissa raportoidut tapahtumat olivat yleisesti ottaen samoja, kuin jo aikaisemmin luetellut haittavaikutukset.

Systeeminen yliannos, kun valmistetta on vahingossa nielty (aikuiset):

Brimonidiiniin tahattomasta suun kautta ottamisesta aikuisilla on vain hyvin rajallisesti tietoa. Ainoa tähän mennessä raportoitu haittavaikutus on hypotensio. Raportoidussa tapauksessa hypotensiivistä episodista oli seurannut rebound-hypertensio. Muiden suun kautta annettavien alfa-2-agonistien yliannostuksen on raportoitu aiheuttaneen oireina verenpaineen laskua, heikkoutta, oksentelua, letargiaa, sedaatiota, bradykardiaa, arytmiä, mioosia, apneaa, hypotoniaa, hypotermiaa, hengityslamaa ja kouristuksia.

Pediatriset potilaat

Lasten vahingossa nauttimien Alphagan-silmätippojen aiheuttamista vakavista haittavaikutuksista on kirjoitettu julkaisuissa tai niistä on raportoitu Allerganille. Potilailla on esiintynyt oireina keskushermostolamaa, tyyppisesti ohimenevää koomaa tai tajunnantason laskua, letargiaa, uneliaisuutta, hypotoniaa, bradykardiaa, hypotermiaa, kalpeutta, hengityslamaa ja apneaa, ja heidän tilansa on vaatinut tehohoitoa sairaalassa ja tarvittaessa intubaation. Kaikkien potilaiden on raportoitu toipuneen täysin, tavallisesti 6–24 tunnin kuluessa.

Timololi

Systeemisen timololin yliannostuksen oireita ovat: bradykardia, verenpaineen lasku, bronkospasmi, päänsärky, heitehuimaus ja sydänpysähdys. Eräässä tutkimuksessa on todettu, että timololi on heikosti poistettavissa elimistöstä dialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet, beetasalpaajat, timololi, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: S01ED51

Vaikutusmekanismi

Combiganissa on kaksi vaikuttavaa ainetta: brimonidiinitartraatti ja timololimaleaatti. Nämä yhdisteet laskevat kohonnutta silmänsisäistä painetta (IOP) toisiaan täydentävillä vaikutusmekanismeilla ja niiden yhteisvaikutus silmänsisäisen paineen laskemiseen on suurempi kuin kummallakaan yhdisteellä erikseen annettuna. Combigan alkaa vaikuttaa nopeasti.

Brimonidiinitartraatti on alfa-2-adrenergisen reseptorin agonisti, joka on 1000-kertaisesti selektiivisempi alfa-2-adrenoseptoria kuin alfa-1-adrenoreseptoria kohtaan. Tällä selektiivisyydellä vältetään mydriaasi ja mikroverisuonten supistuminen, jota ilmenee ihmisen retinan ksenotransplantaateissa.

Brimonidiinitartraatin katsotaan laskevan silmänsisäistä painetta lisäämällä uveoskleraalista ulosvirtausta ja vähentämällä kammionesteen muodostusta.

Timololi on epäselektiivinen adrenergisiä beeta₁- ja beeta₂-reseptoreita salpaava aine, jolla ei ole merkittävää omaa sympatomimeettistä, sydänlihasta suoranaisesti lamauttavaa tai paikallista anesteettista (kalvoa stabiloivaa) vaikutusta. Timololi laskee silmänsisäistä painetta vähentämällä kammionesteen muodostusta. Vaikutusmekanismia ei ole vielä tarkkaan selvitetty, mutta on todennäköistä, että lääke vaikuttaa estämällä lisääntyneitä syklistä AMP-synteesiä, jonka aiheuttaa endogeeninen beeta-adrenerginen stimulaatio.

Kliiniset vaikutukset

Kolmessa kontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa Combigan (kahdesti vuorokaudessa annettuna) vähensi entisestään kliinisesti merkittävästi vuorokauden keskimääräistä silmänsisäistä painetta kuin timololi (kahdesti vuorokaudessa annettuna) ja brimonidiini (kahdesti tai kolmasti vuorokaudessa annettuna) yksinään.

Kun tutkittiin potilaita, joiden silmänsisäinen paine ei ollut riittävästi hallinnassa vähintään 3 viikkoa kestäväällä kunkin vaikuttavan aineen monoterapialla, vuorokauden keskimääräinen silmänsisäinen paine väheni entisestään 4,5 mm Hg Combiganilla (kahdesti vuorokaudessa annettuna), 3,3 mm Hg timololilla (kahdesti vuorokaudessa annettuna) ja 3,5 mm Hg brimonidiinilla (kahdesti vuorokaudessa annettuna). Tässä tutkimuksessa voitiin jäännöspitoisuudella osoittaa merkitsevä silmänsisäisen paineen aleneminen entisestään verrattuna brimonidiiniin, mutta ei timololiin verrattuna. Selvempi myönteinen muutos oli kuitenkin havaittavissa kaikkina muina tutkittuina ajankohtina. Kahden tutkimuksen yhdistetyissä tiedoissa tilastollinen paremmuus timololiin nähden oli nähtävissä koko ajanjaksolla.

Lisäksi Combiganin silmänsisäistä painetta laskeva vaikutus ei ollut koskaan huonompi kuin brimonidiinin ja timololin vaikutus liittäishoidossa (kaikkia kolmea lääkeainetta annettiin kahdesti vuorokaudessa).

Combiganin silmänsisäistä painetta laskevan vaikutuksen on kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa todettu kestävänsä jopa 12 kuukautta.

5.2 Farmakokinetiikka

Combigan

Brimonidiinin ja timololin pitoisuuksia plasmassa määritettiin ristikkäistutkimuksessa, jossa verrattiin monoterapioita Combigan-hoitoon terveillä koehenkilöillä. Combiganin ja vastaavien monoterapioiden välillä ei todettu tilastollisesti merkitseviä eroja brimonidiinin tai timololin AUC-arvoissa. Combiganin antamisen jälkeen brimonidiinin keskimääräinen plasman C_{max} -arvo oli 0,0327 ng/ml ja timololin 0,406 ng/ml.

Brimonidiini

Kun ihmiselle annetaan silmään 0,2 % silmätippaliuosta, plasman brimonidiinipitoisuudet ovat pienet. Brimonidiiniä ei metaboloidu paljon ihmisen silmässä, ja ihmisen plasman proteiiniin sitä sitoutuu noin 29 %. Keskimääräinen ilmeinen puoliintumisaika systeemisessä verenkierrossa oli noin 3 tuntia, paikallisesti ihmiselle annettaessa.

Brimonidiini imeytyy hyvin ja eliminoituu nopeasti, kun sitä annetaan ihmiselle suun kautta. Suurin osa annoksesta (noin 74 %) erittyi metaboliitteina virtsaan viiden päivän sisällä. Muuttumatonta lääkeainetta ei todettu virtsassa. Eläinten ja ihmisen maksaan kohdistuneet *in vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että brimonidiinin metaboliaa välittävät suurelta osin aldehydioksidaasi ja sytokromi P450. Siten systeeminen eliminaatio näyttää enimmäkseen olevan maksassa tapahtuvaa metaboliaa.

Brimonidiini sitoutuu suurelta osin ja palautuvasti ilman haittavaikutuksia melaniiniin silmän kudoksessa. Kertymistä ei tapahdu ilman melaniinia.

Brimonidiinia ei metaboloida suuressa määrin ihmisen silmissä

Timololi

Kun kaihileikkauksessa oleville potilaille annettiin 0,5 % silmätippaliuosta, timololin huippupitoisuus oli 898 ng/ml kammionesteessä 1 tunti lääkkeen antamisen jälkeen. Osa annoksesta imeytyy systeemisesti,

minkä jälkeen maksa metaboloii sen suurelta osin. Timololin puoliintumisaika plasmassa on noin 7 tuntia. Maksa metaboloii osittain timololin, ja munuaiset eliminoivat timololin ja sen metaboliitit. Timololi ei sitoudu laajamittaisesti plasman proteiiniin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lääkkeen komponenttien turvallisuusprofiili silmien ja koko elimistön kannalta on selvitetty hyvin. Tavanomaisissa prekliinisissä tutkimuksissa, joiden kohteena on ollut lääkekomponenttien turvallisuus, pitkäaikaishoidon toksisuus, genotoksisuus ja karsinogeenisuustutkimukset, ei ole todettu lääkkeen aiheuttavan erityistä riskiä ihmiselle. Silmään annostellun Combiganin pitkäaikaiskäytön toksisuutta selvittävissä lisätutkimuksissa ei myöskään todettu sen aiheuttavan erityistä riskiä ihmiselle.

Brimonidiini

Brimonidiinitartraatti ei aiheuttanut eläimille teratogeenisiä vaikutuksia, mutta aiheutti raskauden keskeytyksiä kaniineille ja syntymänjälkeisen kasvun hidastumista rotille systeemisellä altistuksella, joka oli kaniineilla noin 37-kertainen ja rotilla noin 134-kertainen ihmisellä käytettäviin terapeuttisiin annoksiin nähden.

Timololi

Eläintutkimuksissa on osoitettu beetasalpaajien vähentävän napanuoran verenvirtausta, vähentävän sikiön kasvua, hidastavan luutumista ja lisäävän sikiöaikaista ja syntymänjälkeistä kuolleisuutta, mutta teratogeenisuutta ei osoitettu. Timololin käytön yhteydessä on todettu embryotoksisuutta (resorptiota) kaniineilla ja sikiötoksisuutta (hidastunut luutuminen) rotilla emolle annettujen suurten annosten yhteydessä. Hiirille, rotille ja kaniineille annetuilla ihmisellä käytettyyn Combiganin vuorokausiannokseen nähden jopa 4200-kertaisilla perorallisilla timololiannoksilla toteutetuissa teratogeenisuustutkimuksissa ei tullut esiin näyttöä sikiöiden epämuodostumista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsalkoniumkloridi
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Dinatriumfosfaattiheptahydraatti
Suolahappo tai natriumhydroksidi pH:n säätämiseksi
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

21 kuukautta

Käytettävä 28 päivän kuluessa ensimmäisen avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Valkoinen polyeteenipullo (LDPE-pullo), jossa polystyreenikierrekorkki. Pullojen täyttötilavuus on 5 ml.

Saatavana ovat seuraavat pakkauskoot: 1 tai 3 5 ml:n pulloa sisältävät pahvikotelot.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
Co. Mayo
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

21341

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.04.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.09.2015