

## 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.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan  
Sisältää bentsalkoniumkloridia 0,05 mg/ml.  
Sisältää fosfaatteja 10,58 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

*Suosittelava annostus aikuisille (myös iäkkäille)*

Suosittelava annos on yksi tippa Combigania silmään tai silmiin kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein.

##### *Pediatriset potilaat*

Combigan on vasta-aiheinen vastasyntyneille ja imeväisikäisille (alle 2-vuotiaille) (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.8 ja 4.9).

Combiganin turvallisuutta ja tehoa ei ole selvitetty lapsilla eikä nuorilla (2–17-vuotiailla), ja siksi sen käyttö ei ole suositeltavaa lapsilla eikä nuorilla (ks. myös kohdat 4.4, 4.8 ja 4.9).

## *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.

### 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.

Jos samanaikaisesti käytetään useaa paikallisesti annettavaa silmälääkevalmistetta, lääkkeet on syytä antaa vähintään 5 minuutin välein.

### **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  $\leq 20$  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).

#### *Silmät*

Kliinisissä tutkimuksissa on joillakin potilailla ilmennyt silmässä allergiatyypisiä 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.

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

Combigania ei ole tutkittu sulkukulmaglaukoomaa sairastavien potilaiden hoidossa.

### *Systeemiset vaikutukset*

Kuten muutkin paikallisesti annettavat silmlääkkeet, 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 beetasalpaajia 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/keskivaikea keuhkohtaumatauti (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 beetasalpauksen 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 lääkäriille pitää kertoa, jos potilas on saanut timololia.

#### *Bentsalkoniumkloridi*

Combiganin säilyteaine, bentsalkoniumkloridi, voi aiheuttaa silmä-ärsytystä ja kuivasilmäisyyden oireita ja se saattaa vaikuttaa kyynelkalvoon ja sarveiskalvon pintaan. 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.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Combigania kuivasilmäisille potilaille ja potilaille, joilla sarveiskalvo on vaurioitunut. Potilasta on tarkkailtava pitkäkestoisen käytön aikana.

#### *Fosfaattipuskurit*

Combigan sisältää fosfaatteja, jotka voivat hyvin harvoin aiheuttaa sameita laikkuja sarveiskalvoon johtuen kalsiumin kertymisestä hoidon aikana.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty brimonidiinin 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), digitaalisglykosidien, parasympatomimeettien tai guanetidiinin 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. kohta 4.4).

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, hydragalatsiini 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  $\alpha$ -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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ei ole olemassa riittävää 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).

#### *Timololi*

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

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, vastasyntynyttä 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**

Combiganilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. 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 lääkevalmisteen aiheuttamia haittavaikutuksia on raportoitu Combigania koskevista kliinisistä tutkimuksista:

Haittavaikutukset on esitetty yleisyysluokittain vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutusten yleisyydet on määritelty seuraavasti:

hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

yleinen ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )

harvinainen ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )

hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

#### *Silmät*

Hyvin yleiset: sidekalvon hyperemia, kirvely

Yleiset: silmän pistely, allerginen sidekalvotulehdus, sarveiskalvon eroosio, pinnallinen pistemäinen keratiitti, silmän kutina, sidekalvon follikuloosi, näköhäiriö, blefariitti, epifora, , kuivasilmäisyys, erite silmästä, silmäkipu, silmä-ärsytys, rikan tunne silmässä

Melko harvinaiset: näön tarkkuuden heikkeneminen, sidekalvon turvotus, follikulaarinen sidekalvotulehdus, allerginen luomitulehdus, sidekalvotulehdus, lasiaiskellujat, silmien väsyminen, valonarkuus, papillien hypertrofia, silmäluomen kipu, sidekalvon vaaleneminen, sarveiskalvon turvotus, sarveiskalvon infiltraatit, lasiaisen irtoaminen

#### *Psyykkiset häiriöt*

Yleiset: masennus

#### *Hermosto*

Yleiset: uneliaisuus, päänsärky

Melko harvinaiset: heitehuimaus, pyörtyminen

#### *Sydän*

Melko harvinaiset: kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sydämentykytys

#### *Verisuonisto*

Yleiset: kohonnut verenpaine

#### *Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*

Melko harvinaiset: nuha, nenän kuivuus

#### *Ruoansulatuselimistö*

Yleiset: suun kuivuminen

Melko harvinaiset: makuuistin muutokset, pahoinvointi, ripuli

#### *Iho ja ihonalainen kudος*

Yleiset: silmäluomen turvotus, silmäluomen kutina, silmäluomen eryteema

Melko harvinaiset: allerginen kosketusdermatiitti

#### *Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*

Yleiset: 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

*Yleisoireet 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 synnyttävien 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  $\leq 20$  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, aistiharha.

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

*Silmät:* sarveiskalvotulehdus, suonikalvon irtauma filtroivan silmäleikkauksen jälkeen (katso kohta 4.4), 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. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

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)*

Brimonidiinin 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, arytmiata, mioosia, apneaa, hypotoniaa, hypotermiaa, hengityslamaa ja kouristuksia.

#### *Pediatriset potilaat*

Lasten vahingossa nauttimien brimonidiinisilmätippojen aiheuttamista vakavista haittavaikutuksista on kirjoitettu julkaisuissa tai niistä on raportoitu Allergianille. Potilailla on esiintynyt oireina keskushermostolamaa, tyypillisesti 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. Eräissä tutkimuksissa 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 beeta<sub>1</sub>- ja beeta<sub>2</sub>-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 lisääntyntä 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 brimonidiiniin ja timololin vaikutus liitännäishoidossa (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 metaboloitu 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 kaihielikkauksessa 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 pitkäaikaikäytön toksisuutta selvittämissä 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 rotilla 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. Hirille, rotille ja kaniineille annetuilla ihmisellä käytettyyn Combiganin vuorokausiannokseen nähden jopa 4200-kertaisilla peroraalisilla 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**

AbbVie Oy  
Veturitie 11 T 132  
00520 Helsinki  
Suomi

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

21341

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

03.04.2006

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.3.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Combigan 2 mg/ml + 5 mg/ml ögondroppar, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller:

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

5,0 mg timolol, i form av 6,8 mg timololmaleat

Hjälpämne med känd effekt

Innehåller bensalkoniumklorid 0,05 mg/ml.

Innehåller fosfat 10,58 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Ögondroppar, lösning.

Klar, gröngul lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Reduktion av intraokulärt tryck hos patienter med kroniskt glaukom med öppen kammarvinkel eller okulär hypertension och som inte svarar tillräckligt på topikala betablockerare.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

*Rekommenderad dosering hos vuxna (inklusive äldre)*

Rekommenderad dos är en droppe Combigan i det angripna ögat/ögonen två gånger dagligen, med ca 12 timmars mellanrum.

*Pediatrik population*

Combigan är kontraindicerat till nyfödda barn och spädbarn yngre än 2 år (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.8 och 4.9).

Säkerhet och effekt för Combigan för barn och ungdomar i åldern 2 till 17 år har inte fastställts och användning rekommenderas därför inte för denna patientgrupp (se även avsnitt 4.4, 4.8 och 4.9).

*Användning vid nedsatt njur- eller leverfunktion*

Combigan har inte studerats hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Därför bör försiktighet iaktas vid behandling av dessa patienter.

#### Administreringssätt

Liksom för andra ögondroppar rekommenderas det att patienten trycker på tårpåsen vid ögonvinkeln (punktvis ocklusion) eller sluter ögonen i två minuter för att undvika eventuell systemisk absorption. Detta bör göras omedelbart efter instillationen av varje droppe. Detta kan göra att de systemiska biverkningarna minskar och den lokala aktiviteten ökar.

För att undvika kontaminering av ögat eller ögondropparna bör inte flaskans spets komma i kontakt med ögat eller något annat.

Vid kombinationsbehandling med andra ögonläkemedel bör preparaten ges med minst 5 minuters mellanrum.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Reaktiv luftvägssjukdom, inklusive bronkialastma eller tidigare bronkialastma, svår kronisk obstruktiv lungsjukdom.
- Sinusbradykardi, sjuk sinusknuta, sinoatriellt block, AV-block grad II och III som inte kontrolleras med en pacemaker, konstaterad hjärtsvikt, kardiogen chock.
- Användning hos nyfödda barn och spädbarn (yngre än 2 år) (se avsnitt 4.8).
- Patienter som står på MAO (monoaminoxidas)-hämmare.
- Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel som påverkar den noradrenerga transmissionen (t.ex. tricykliska antidepressiva läkemedel och mianserin).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Pediatrisk population

Barn över 2 år eller äldre, särskilt i 2-7 års ålder och/eller de som väger  $\leq 20$  kg, ska behandlas med försiktighet och kontrolleras noggrant på grund av den höga incidensen och svårighetsgraden av somnolens (se avsnitt 4.8).

Säkerhet och effekt av Combigan hos barn och ungdomar (2 till 17 år) har inte fastställts (se avsnitt 4.2 och 4.8).

#### *Ögon*

I kliniska prövningar har vissa patienter upplevt reaktioner av allergisk typ i ögat (allergisk konjunktivit och allergisk blefarit) vid behandling med Combigan. Allergisk konjunktivit sågs hos 5,2 % av patienterna efter vanligtvis 3–9 månaders behandling och resulterade i att behandlingen avbröts hos totalt 3,1 % av patienterna. Allergisk blefarit har rapporterats som en mindre vanlig biverkning (< 1 %). Om allergiska reaktioner upptäcks bör behandlingen med Combigan avbrytas.

Fördröjda överkänslighetsreaktioner i ögat har rapporterats med brimonidintartrat oftalmisk lösning 0,2 %, varvid några rapporterats ha samband med ökat intraokulärt tryck.

Combigan har inte studerats hos patienter som har glaukom med stängd kammarvinkel.

### *Systemiska effekter*

Liksom andra ögonläkemedel för lokalt bruk kan Combigan absorberas systemiskt. Någon ökad systemisk absorption av de enskilda aktiva substanserna har inte observerats. På grund av den betaadrenerga komponenten timolol kan samma kardiovaskulära och pulmonella eller andra biverkningar som ses med systemiska betablockerare förekomma. Förekomsten av systemiska biverkningar efter lokal administrering till ögat är lägre än vid systemisk administrering. Hur den systemiska absorptionen kan minskas beskrivs i avsnitt 4.2.

### *Hjärtat*

Hjärtpåverkan har rapporterats, i sällsynta fall med dödsfall förknippade med hjärtsvikt efter administrering av timolol. Patienter med hjärt-kärlsjukdomar (t.ex. koronarsjukdom, Prinzmetals angina och hjärtsvikt) och hypotonibehandling med betablockerare bör bedömas kritiskt och behandling med andra aktiva ämnen bör övervägas. Patienter med hjärt-kärlsjukdomar bör övervakas med avseende på tecken på försämring av dessa sjukdomar och biverkningar.

På grund av den negativa effekten på överledningstid bör betablockerare endast ges med försiktighet till patienter med hjärtblock grad I.

Liksom med systemiska betablockerare bör eventuell utsättning av behandlingen hos patienter med koronarsjukdom göras gradvis för att undvika rytmrubbningar, hjärtinfarkt eller plötslig död.

### *Blodkärl*

Patienter med svår perifer cirkulationsrubbning/-sjukdom (dvs. svåra former av Raynauds sjukdom eller Raynauds syndrom) bör behandlas med försiktighet.

### *Andningsvägar*

Reaktioner från andningsvägarna, bland annat dödsfall till följd av bronkialspasm hos patienter med astma har rapporterats efter administrering av vissa oftalmiska betablockerare. Combigan bör användas med försiktighet till patienter med lindrig/måttlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och endast om de möjliga fördelarna uppväger riskerna.

### *Hypoglykemi/diabetes*

Betablockerare bör administreras med försiktighet till patienter med spontan hypoglykemi eller till patienter med okontrollerad diabetes, då betablockerare kan dölja tecken och symtom på akut hypoglykemi.

### *Hypertyreoidism*

Betablockerare kan även dölja tecken på hypertyreoidism.

Combigan ska användas med försiktighet hos patienter med metabol acidosis eller obehandlad feokromocytom.

### *Korneasjukdomar*

Oftalmiska betablockerare kan orsaka torra ögon. Patienter med sjukdomar i hornhinnan ska behandlas med försiktighet.

### *Andra betablockerande medel*

Effekten på det intraokulära trycket eller kända effekter på systemisk betablockad kan förstärkas när timolol ges till patienter som redan erhåller ett systemiskt betablockerande medel. Svaret hos dessa patienter ska observeras noggrant. Användning av två topikala betaadrenerga blockerande medel rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).



### *Anafylaktiska reaktioner*

Vid behandling med betablockerare kan patienter som tidigare uppvisat atopi eller anafylaxi på en mängd allergener vara mer reaktiva vid upprepad provokation med sådana allergener och svara dåligt på en normal adrenalindos som används för att behandla anafylaktiska reaktioner.

### *Avlossning av koroidea*

Avlossning av koroidea har rapporterats vid tillförsel av medel som hämmar produktionen av kammarvatten (t ex timolol, acetazolamid) efter filtrationskirurgi.

### *Anestesi vid kirurgiska ingrepp*

Betablockerande ögonpreparat kan blockera systemiska effekter av betaagonister, t.ex. av adrenalin. Anestesiologen måste informeras om patienten erhåller timolol.

### *Bensalkoniumklorid*

Konserveringsmedlet i Combigan, bensalkoniumklorid, kan orsaka ögonirritation, symtom på torra ögon och kan påverka tårfilmen och hornhinnans yta vid långvarig användning. Kontaktlinser ska avlägsnas före instillation av ögondropparna och sedan bör man vänta minst 15 minuter gå innan linserna återinsätts. Bensalkoniumklorid kan orsaka missfärgning av mjuka kontaktlinser. Undvik kontakt med mjuka kontaktlinser.

Combigan ska användas med försiktighet hos patienter med torra ögon när hornhinnan kan vara skadad. Patienten ska övervakas vid långvarig användning.

### *Fosfatbuffert*

Combigan innehåller fosfat som i mycket sällsynta fall kan orsaka grumliga fläckar på hornhinnan p.g.a. inlagring av kalcium under behandlingen.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har genomförts med den fasta kombinationen brimonidin/timol. Även om inga specifika interaktionsstudier har gjorts med Combigan, bör den teoretiska möjligheten för en additiv eller potentiell effekt tillsammans med CNS-depressiva medel (alkohol, barbiturater, opiater, sedativa eller anestetika) observeras.

Det finns en risk för additiva effekter som ger hypotoni och/eller uttalad bradykardi när oftalmisk betablockerande lösning ges samtidigt som orala kalciumantagonister, betaadrenerga blockerare, antiarytmika (inklusive amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika eller guanetidin. I mycket sällsynta fall (<1 av 10 000) har hypotoni även rapporterats efter administrering av brimonidin. Försiktighet bör därför iaktas vid användning av Combigan tillsammans med systemiska antihypertensiva läkemedel.

Mydriasis har rapporterats vid enstaka tillfällen vid samtidig användning av oftalmiska betablockerare och adrenalin (epinefrin).

Betablockerare kan öka den hypoglykemiska effekten av antidiabetika. Betablockerare kan dölja tecken och symtom på hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

Den hypertensiva reaktionen som kan ses vid snabbt utsättande av klonidin kan förstärkas vid användning av betablockerare.

Förstärkt systemisk betablockad (t.ex. sänkt hjärtfrekvens, depression) har rapporterats vid samtidig behandling med CYP2D6-hämmare (t.ex. kinidin, fluoxetin, paroxetin) och timolol.

Kombinationen betablockerare och anestetika kan försvaga kompensatorisk takykardi och öka risken för hypotoni (se avsnitt 4.4). Därför ska narkosläkare informeras om patienten använder Combigan.

Försiktighet ska iakttas om Combigan används samtidigt som röntgenkontrastmedel med jod eller lidokain givet intravenöst.

Cimetidin, hydralazin och alkohol kan höja koncentrationen av timolol i plasma.

Det finns inga studiedata angående nivåer av cirkulerande katekolaminer efter administrering av Combigan. Försiktighet tillråds dock till patienter som behandlas med läkemedel som kan påverka metabolismen och upptaget av cirkulerande aminer, t.ex. klorpromazin, metylfenidat och reserpin.

Försiktighet bör iakttas vid insättning av (eller vid dosändring av) samtidig systembehandling med läkemedel som kan interagera med alfa-receptoragonister (oavsett läkemedelsform) eller påverka effekten av sådana medel, dvs. agonister eller antagonist till adrenerga receptorer (t.ex. isoprenalin, prazosin).

Även om inga specifika interaktionsstudier har utförts med Combigan, bör man beakta den teoretiska möjligheten för en additiv reduktion av det intraokulära trycket med prostamider, prostaglandiner, karboanhydrashämmare och pilokarpin.

Brimonidin är kontraindicerat till patienter som erhåller behandling med monoaminoxidashämmare (MAO) och patienter som behandlas med antidepressiva som påverkar den noradrenerga transmissionen (t.ex. tricykliska antidepressiva och miaserin) (se avsnitt 4.3). Patienter som fått behandling med MAO-hämmare bör vänta 14 dagar efter behandlingens slut innan de kan börja behandlingen med Combigan.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med den fasta kombinationen brimonidin/timolol saknas. Combigan ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. För minskning av den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

### *Brimonidintartrat*

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med brimonidintartrat saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter när höga toxiska doser gavs till modern (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

### *Timolol*

Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter vid doser som är signifikant högre än de doser som används i klinisk praxis (se avsnitt 5.3).

Epidemiologiska studier har inte visat på missbildande effekter men man har sett en risk för intrauterin tillväxthämning när betablockerare administrerades oralt. Dessutom har tecken och symtom på betablockad (t ex bradykardi, hypotoni, andnöd och hypoglykemi) observerats hos det nyfödda barnet när betablockerare administrerats fram till förlossningen. Det nyfödda barnet bör noga övervakas under dess första dagar i livet om Combigan ges under graviditeten och fram till förlossningen.

## Amning

### *Brimonidintartrat*

Det är okänt om brimonidin passerar över i human modersmjölk, men det utsöndras i bröstmjölk hos råtta.

### *Timolol*

Betablockerare passerar över i bröstmjölk. Vid terapeutiska doser av timolol i ögondroppar är det dock inte sannolikt att det skulle finnas tillräckliga mängder i bröstmjölken för att ge kliniska symtom på betablockad hos det ammade barnet. För minskning av den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Combigan ska inte användas av kvinnor som ammar.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Combigan har en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Combigan kan ge kortvarig dimsyn, synstörning, trötthet och/eller dåsighet som kan försämra förmågan att köra bil eller använda maskiner. Patienten bör vänta tills dessa symtom har försvunnit innan han/hon framför fordon eller använder maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

Baserat på kliniska data samlade under 12 månader var de vanligaste rapporterade biverkningarna konjunktival hyperemi (ca 15 % av patienterna) och brännande/stickande känsla i ögat (ca 11 % av patienterna). De flesta fallen var milda och orsakade utsättning endast hos 3,4 % respektive 0,5 %.

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier med Combigan:

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar i sjunkande allvarlighetsgrad. Följande terminologi har använts för att klassificera förekomsten av biverkningar:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ )

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

### *Ögon*

Mycket vanliga: konjunktival hyperemi, brännande känsla

Vanliga: stickande känsla i ögat, allergisk konjunktivit, korneaerosion, ytlig punktuell keratit, klåda i ögat, conjunctivitis follicularis, synstörningar, blefarit, epifora, torra ögon, ögonvar, ögonvärk, ögonirritation, ”främmande kropp”-känsla.

Mindre vanliga: reducerad synförmåga, konjunktivalt ödem, follikulär konjunktivit, allergisk blefarit, konjunktivit, fläckar i synfältet (vitreous floaters), astenopi, fotofobi, papillär hypertrofi, ögonlockssmärter, konjunktival blekhet, korneaödem, kornealinfiltrat, glaskroppsavlossning.

### *Psykiska störningar*

Vanliga: depression

### *Centrala och perifera nervsystemet*

Vanliga: sömnighet, huvudvärk  
Mindre vanliga: yrsel, synkope

#### *Hjärtat*

Mindre vanliga: kongestiv hjärtsvikt, palpitationer

#### *Blodkärl*

Vanliga: hypertoni

#### *Andningsvägar bröstkorg och mediastinum*

Mindre vanliga: rinit, torr näsa

#### *Magtarmkanalen*

Vanliga: muntorrhet

Mindre vanliga: smakförändringar, illamående, diarré

#### *Hud och subkutan vävnad*

Vanliga: ögonlocksödem, ögonlocksklåda, ögonlockserytem

Mindre vanliga: allergisk kontaktdermatit

#### *Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*

Vanliga: asteni

Följande biverkningar har rapporterats efter marknadsföring av Combigan:

#### *Ögon*

Ingen känd frekvens: dimsyn

#### *Hjärtat*

Ingen känd frekvens: arytm, bradykardi, takykardi

#### *Blodkärl*

Ingen känd frekvens: hypotoni

#### *Hud*

Ingen känd frekvens: ansiktserytem

Andra biverkningar som har setts med en av komponenterna, som möjligen kan uppstå med Combigan:

#### *Brimonidin*

*Ögon*: irit, iridocyklit (anterior uveit), mios

*Psykiska störningar*: sömnlöshet

*Andningsvägar bröstkorg och mediastinum*: övre luftvägssymtom, dyspné

*Magtarmkanalen*: gastrointestinala symtom

*Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*: allergiska systemreaktioner

*Hud och subkutan vävnad*: hudreaktion, bland annat erytem, ansiktsödem, klåda, utslag och vasodilatation

Symtom på överdosering av brimonidin såsom medvetandeförlust, letargi, somnolens, hypotension, hypotoni, bradykardi, hypotermi, cyanos, blekhet, andningsdepression och apné har rapporterats hos

nyfödda och spädbarn (yngre än 2 år) som fått brimonidin som en del av den medicinska behandlingen vid kongenitalt glaukom. (se avsnitt 4.3).

En hög incidens och svårighetsgrad av somnolens har rapporterats hos barn i åldern 2 år eller äldre, särskilt de mellan 2-7 år och/eller som väger  $\leq 20$  kg (se avsnitt 4.4).

### Timolol

Liksom andra lokalt applicerade oftalmiska läkemedel absorberas Combigan (brimonidintartrat/ timolol) i den systemiska cirkulationen. Absorptionen av timolol kan orsaka liknande biverkningar som de som ses med systemiska betablockerande medel.

Förekomsten av systemiska biverkningar efter lokal oftalmisk administrering är lägre än för systemisk administrering. För minskning av den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Ytterligare biverkningar som iakttagits med oftalmiska betablockerare och som eventuellt även kan förekomma med Combigan redovisas nedan:

*Immunsystemet:* systemiska allergiska reaktioner, bland annat angioödem, urtikaria, lokalt och generaliserat utslag, klåda, anafylaktisk reaktion

*Metabolism:* hypoglykemi

*Psykiska störningar:* sömnlöshet, mardrömmar, minnesförlust, hallucination

*Centrala och perifera nervsystemet:* cerebrovaskulär händelse, cerebral ischemi, ökade tecken och symtom på myasthenia gravis, parestesi

*Ögon:* keratit, koroidalavlossning efter filtrationskirurgi (se avsnitt 4.4), nedsatt korneal känslighet, kornealerosion, ptos, diplopi

*Hjärtat:* bröstsmärta, ödem, atrioventrikulärblock, hjärtstillestånd, hjärtsvikt

*Blodkärl:* Raynauds fenomen, kalla händer och fötter

*Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:* bronkospasm (huvudsakligen hos patienter med underliggande bronkospastisk sjukdom), dyspné, hosta

*Magtarmkanalen:* dyspepsi, buksmärta, kräkningar

*Hud och subkutan vävnad:* alopeci, psoriasisliknande utslag eller försämring av psoriasis, hudutslag

*Muskuloskeletala systemet och bindväv:* myalgi

*Reproduktionsorgan och bröstkörtel:* sexuell dysfunktion, nedsatt libido

*Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:* trötthet

Biverkningar rapporterade för ögondroppar innehållande fosfat:

Fall av förkalkning av hornhinnan har i mycket sällsynta fall rapporterats i samband med användning av ögondroppar innehållande fosfat hos vissa patienter med betydande hornhinneskador.

### **Rapportering av misstänkta biverkningar**

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Överdoser med Combigan hos människor har rapporterats i sällsynta fall och har inte givit något negativt utfall. Behandlingen av en överdos omfattar stödjande och symptomatisk terapi. Patientens luftvägar ska hållas öppna.

### *Brimonidin*

#### *Oftalmisk överdosering (vuxna):*

I de fall som tagits emot har de rapporterade händelserna i allmänhet varit samma som de som redan redovisats som biverkningar.

#### *Systemisk överdos efter oavsiktligt intag (vuxna):*

De finns mycket begränsad information om oavsiktligt intag av brimonidin hos vuxna. Den enda biverkan som hittills rapporterats är hypotoni. Det rapporterades att den hypotensiva episoden följdes av blodtrycksstegring (rebound-hypertension). Orala överdoser av andra alfa-2-agonister har rapporterats orsaka symptom som t.ex. hypotoni, asteni, kräkning, letargi, seder, bradykardi, arytmier, mios, apné, hypotension, hypotermi, andningsdepression och kramper.

#### Pediatrik population

Rapporter om allvarliga biverkningar efter att barn oavsiktligt intagit okulära lösningar med brimonidin har publicerats eller rapporterats till Allergan. Personerna fick symptom på CNS-depression, vanligtvis tillfällig koma eller låg medvetandegrad, letargi, somnolens, hypotoni, bradykardi, hypotermi, blekhet, andningsdepression och apné, vilket krävde intensivvård med intubering i vissa fall. Fullt tillfrisknande rapporterades för samtliga personer, vanligtvis inom 6–24 timmar.

### *Timolol*

Symptom på systemisk timololöverdosering är bland annat bradykardi, hypotoni, bronkospasmer, huvudvärk, yrsel och hjärtstillestånd. En patientstudie visade att timolol inte är lätt dialyserbart.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

*Farmakoterapeutisk grupp:* Medel vid glaukom samt miotika, beta-receptorblockerande medel, timolol, kombinationer, ATC kod: S01ED51

#### Verkningsmekanism

Combigan består av två aktiva substanser: brimonidintartrat och timololmaleat. Dessa två komponenter sänker det förhöjda intraokulära trycket med kompletterande verkningsmekanismer, och den kombinerande effekten ger ytterligare sänkning av det intraokulära trycket jämfört med om substanserna administreras för sig. Combigan har en snabbt insättande effekt.

Brimonidintartrat är en adrenerg alfa-2-receptoragonist som är 1000 gånger mer selektiv med avseende på alfa-2-receptorn än på alfa-1-receptorn. Selektiviteten gör att preparatet inte ger upphov till mydriasis och att ingen vasokonstriktion ses i mikrokärlen i humana retinatransplantat.

Brimonidintartrat anses minska det intraokulära trycket genom att minska bildningen och öka uveoskleralt utflöde av kammarvatten.

Timolol är en beta-1-och beta-2- icke-selektiv adrenerg receptorblockerare som inte har någon signifikant sympatomimetisk, direkt myokarddepressiv, eller lokalanestetisk (membranstabiliserande) effekt. Timolol sänker det intraokulära trycket genom att reducera produktionen av kammarvatten. Den exakta verkningsmekanismen är inte klarlagd, men hämning av den ökade cykliska AMP-syntesen orsakad av den endogena beta-adrenerga stimuleringen är sannolikt.

#### Klinisk effekt

I tre kontrollerade, dubbelblinda kliniska studier gav Combigan (två gånger dagligen) en kliniskt signifikant additiv sänkning av det genomsnittliga intraokulära trycket per dygn jämfört med timolol (två gånger dagligen) och brimonidin (två eller tre gånger dagligen) givet som monoterapi.

I en studie på patienter vars intraokulära tryck var otillräckligt kontrollerat efter 3 veckors monoterapi med endera aktiva substansen observerades ytterligare sänkning av det genomsnittliga intraokulära trycket per dygn med 4,5, 3,3 respektive 3,5 mmHg då behandlingen fortsatte i 3 månader med Combigan (två gånger dagligen), timolol (två gånger dagligen) respektive brimonidin (två gånger dagligen). I denna studie sågs vid dalvärdet en signifikant additiv minskning i intraokulärt tryck endast med brimonidin och inte med timolol. Dock sågs en positiv trend med bättre effekt vid alla andra tidpunkter. I två andra studier visade poolade data på genomgående statistiskt bättre effekt jämfört med timolol.

Dessutom var Combigans effekt på det intraokulära trycket genomgående likvärdig den effekt som erhöles av adjuvant behandling med brimonidin och timolol (dosering 2 gånger dagligen).

I dubbelblinda studier har man sett att Combigans reduktion av det intraokulära trycket kvarstår upp till 12 månader.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### *Combigan*

Plasmakoncentrationer av brimonidin och timolol bestämdes i en crossover-studie som jämförde monoterapi med Combigan hos friska försökspersoner. Det var ingen statistisk signifikant skillnad i AUC för brimonidin och timolol då Combigan jämfördes med respektive monoterapibehandling. Genomsnittliga  $C_{max}$ -värden i plasma för brimonidin och timolol efter dosering med Combigan var 0,0327 respektive 0,406 ng/ml.

### *Brimonidin*

Efter okulär instillation av en ögondroppslösning i koncentrationen 0,2 % till människa är plasmakoncentrationen av brimonidin låg. Metabolismen av brimonidin i ögat är låg, och plasmaproteinbindningen är ca 29 %. Den genomsnittliga skenbara halveringstiden i systemcirkulationen är ca 3 timmar efter lokal administrering hos människa.

Efter oral administrering till människa absorberas brimonidin väl och utsöndras snabbt. Huvuddelen av dosen (ca 74 %) utsöndras som metaboliter i urinen inom fem dygn, ingen oförändrad substans sågs i urin. *In vitro*-studier med lever från djur och människa tyder på att metabolismen till stor del medieras av aldehydoxidase och cytokrom P450. Systemeliminationen tycks således huvudsakligen ske via levermetabolism.

Brimonidin binds i hög grad och reversibelt till melanin i ögonvävnad utan biverkningar. Ackumulering förekommer inte i frånvaro av melanin.

Brimonidin metaboliseras i liten grad i ögat hos människor.

### *Timolol*

Efter okulär instillation av en ögondroppslösning i koncentrationen 0,5 % i samband med kataraktkirurgi, var den maximala timololkoncentrationen i kammarvatten 898 ng/ml 1 timme efter administrering. Delar av dosen absorberas systemiskt och metaboliseras i hög grad i levern. Timolols halveringstid i plasma är ca 7 timmar. Timolol metaboliseras delvis i levern, och timolol och dess metaboliter utsöndras via njurarna. Timolol binder inte i hög grad till plasmaproteiner.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

De individuella komponenternas okulära och systemiska säkerhetsprofil är väl klarlagd. Gångse studier avseende de enskilda komponenternas säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Ytterligare okulära toxicitetstester vid upprepad dosering av Combigan uppvisade heller ingen speciell risk för människor.

### *Brimonidin*

Brimonidintartrat orsakade inga teratogena effekter hos djur, men orsakade abort hos kanin och postnatal tillväxthämning hos råtta vid en systemisk exponering på cirka 37 respektive 134 gånger högre än den som uppnås vid användning på människa.

### *Timolol*

I djurstudier har man sett att betablockerare kan orsaka reducerat flöde genom navelsträngen, reducerad fostertillväxt, försenad benbildning och ökad foster- och postnatal död, men ingen teratogenicitet. Vid höga doser av timolol till modern har embryotoxicitet (resorption) setts hos kanin och fostertoxicitet (försenad benbildning) hos råtta. Teratogenicitetsstudier på mus, råtta och kanin med orala timololdoser som är upp till 4200 gånger högre än en daglig dos av Combigan till människa gav ingen fostermissbildning.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Bensalkoniumklorid  
Natriumdivätefosfatmonohydrat  
Dinatriumfosfatheptahydrat  
Saltsyra eller natriumhydroxid för pH-reglering

Renat vatten

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

21 månader.

Efter brytande av förpackningen: Används inom 28 dagar.



#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Vita LPDE (low density polyeten) flaskor med polystyrenskruvlock. Varje flaska har en fyllnadsvolym på 5 ml.

Följande förpackningsstorlekar är tillgängliga: kartong innehållande 1 eller 3 flaskor på 5 ml. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AbbVie Oy  
Lokvägen 11 T 132  
00520 Helsingfors  
Finland

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

21341

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

03.04.2006

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

16.3.2022