

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(n) med känd effekt

Innehåller bensalkoniumklorid 0,05 mg/ml.

Innehåller fosfat 10,58 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning (ögondroppar).

Klar, grön gul 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.

Pediatrisk 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 ska försiktighet iaktas vid behandling av dessa patienter.

Administreringsätt

Liksom för andra ögondroppar rekommenderas det att patienten trycker på tår säcken vid ögonvinkeln (punktviss oklusion) eller sluter ögonen i två minuter för att minska eventuell systemisk absorption. Detta ska 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 ska inte flaskans spets komma i kontakt med ögat eller något annat.

Vid kombinationsbehandling med andra ögonläkemedel ska 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 eller III som inte kontrolleras med en pace-maker, symtomgivande hjärtsvikt, kardiogen chock.
- Användning hos nyfödda barn och spädbarn (yngre än 2 år) (se avsnitt 4.8).
- Patienter som står på MAO-(monoaminooxidas)-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 ≤ 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 för Combigan för barn och ungdomar (i åldern 2 till 17 år) har inte fastställts (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Ögon

I kliniska studier med Combigan har vissa patienter upplevt allergiska reaktioner i ögat (allergisk konjunktivit och allergisk blefarit). 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 ska 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.

Hjärtrubbningar

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 ska bedömas kritiskt och behandling med andra aktiva ämnen ska övervägas. Patienter med hjärt-kärlsjukdomar ska övervakas med avseende på tecken på försämring av dessa sjukdomar och biverkningar.

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

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

Kärlrubbningar

Combigan ska användas med försiktighet hos patienter med svår perifer cirkulationsrubbning/-sjukdom (dvs. svåra former av Raynauds sjukdom eller Raynauds syndrom).

Respiratoriska rubbningar

Reaktioner från andningsvägarna, bland annat dödsfall till följd av bronkialspasm hos patienter med astma har rapporterats efter administrering av vissa oftalmiska betablockerare.

Combigan ska användas med försiktighet till patienter med lindrig/måttlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och endast om de möjliga fördelarna uppväger riskerna.

Hypoglykemi/diabetes

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

Hypertyreos

Betablockerare kan även dölja tecken på hypertyreos.

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 svår anafylaktisk reaktion 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

Konservationsmedlet 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 ska man vänta minst 15 minuter 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 påverkad. Patienter 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, ska den teoretiska möjligheten av en additiv eller potentierande effekt tillsammans med CNS-depressiva medel (alkohol, barbiturater, opiater, sedativa eller anestetika) beaktas.

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 ska 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. reducerad puls, 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 anestesiloger informeras om patienten använder Combigan.

Försiktighet ska iaktas 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 ingen information angående nivåer av cirkulerande katekolaminer efter administrering av Combigan. Försiktighet tillråds dock hos patienter som behandlas med läkemedel som kan påverka metabolismen och upptaget av cirkulerande aminer, t.ex. klorpromazin, metylfenidat och reserpin.

Försiktighet ska iaktas vid insättning (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 antagonister till adrenerga receptorer (t.ex. isoprenalin, prazosin).

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

Brimonidin är kontraindicerat till patienter som erhåller behandling med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) 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 ska vänta 14 dagar efter behandlingens slut innan de kan börja behandlingen med Combigan.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användning av den fasta kombinationen brimonidin/timolol i gravida kvinnor. Combigan ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. För minskning av den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Brimonidintartrat

Det finns inga adekvata data från användning av brimonidintartrat i gravida kvinnor. 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 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 ska noga övervakas under dess första dagar i livet om Combigan ges under graviditeten och fram till förlossningen.

Amning

Brimonidintartrat

Det är okänt om brimonidin utsöndras i bröstmjolk, men det utsöndras i mjölk hos digivande råtta.

Timolol

Betablockerare utsöndras i bröstmjolk. 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 måttlig 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 ska 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 och efter marknadsföring av 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

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

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$),

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

Tabell 1: lista över biverkningar som rapporterats under kliniska prövningar med Combigan och efter marknadsföring av Combigan

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
<i>Ögon</i>	Mycket vanliga	Konjunktival hyperemi Brännande känsla
	Vanliga	Stickande känsla i ögat Allergisk konjunktivit Korneaerosion Ytlig punktat keratit Klåda i ögat Conjunctivitis follicularis Synstörningar Blefarit Epifora Torra ögon Ökat tårflöde 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 Ögonlockssmärtor Konjunktival blekhet Korneaödem Korneainfiltrat Glaskroppsavlossning
	Ingen känd frekvens	Dimsyn
<i>Psykiatriska tillstånd</i>	Vanliga	Depression
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga	Sömnighet Huvudvärk
	Mindre vanliga	Yrsel Synkope
<i>Hjärtat</i>	Mindre vanliga	Kronisk hjärtinsufficiens Palpitationer
	Ingen känd frekvens	Arytmi Bradykardi Takykardi
<i>Blodkärll</i>	Vanliga	Hypertoni
	Ingen känd frekvens	Hypotoni
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Mindre vanliga	Rinit Torr näsa
<i>Magtarmkanalen</i>	Vanliga	Muntorrhet
	Mindre vanliga	Smakförändringar Illamående Diarré

<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Vanliga	Ögonlocksödem Ögonlocksklåda Ögonlockserytem
	Mindre vanliga	Allergisk kontaktdermatit
	Ingen känd frekvens	Ansiktserytem
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Vanliga	Asteni

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

Tabell 2: lista över andra biverkningar som iakttagits med brimonidin och som eventuellt kan förekomma med Combigan

Klassificering av organsystem	Biverkning
<i>Ögon</i>	Irit Iridocyklit (anterior uveit) Mios
<i>Psykiatriska tillstånd</i>	Sömnlöshet
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>	Övre luftvägssymtom Dyspné
<i>Magtarmkanalen</i>	Gastrointestinala symtom
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Systemiska allergiska reaktioner
<i>Immunsystemet</i>	Överkänslighet Hudreaktion, bland annat erytem, ansiktsödem, klåda och utslag 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 ≤ 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 vid systemisk administrering. För minskning av den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Tabell 3: lista över andra biverkningar som iakttagits med oftalmiska betablockerare och som eventuellt kan förekomma med Combigan

Klassificering av organsystem System	Biverkning
<i>Immunsystemet</i>	Systemiska allergiska reaktioner, bland annat angioödem, urtikaria, lokalt och generaliserat utslag, klåda, anafylaktisk reaktion
<i>Metabolism</i>	Hypoglykemi
<i>Psykiatriska tillstånd</i>	Sömnlöshet Mardrömmar Minnesförlust Hallucination
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Cerebrovaskulär händelse Cerebral ischemi Ökade tecken och symtom på myasthenia gravis Parestesi
<i>Ögon</i>	Keratit Koroidalavlossning efter filtrationskirurgi (se avsnitt 4.4) Konjunktivit Cystoid makulaödem Nedsatt korneal känslighet Korneaerosion Ptos Diplopi Pseudopemfigoid Brytningsförändringar
<i>Hjärtat</i>	Bröstsmärta Ödem Atrioventrikulärt block Hjärtstillestånd Hjärtsvikt
<i>Blodkärll</i>	Raynauds fenomen, kalla händer och fötter
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>	Bronkospasm (huvudsakligen hos patienter med underliggande bronkospastisk sjukdom) Dyspné Hosta
<i>Magtarmkanalen</i>	Dyspepsi Buksmärta Kräkningar
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Alopeci Psoriasisliknande utslag eller försämring av psoriasis Hudutslag
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Myalgi
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	Sexuell dysfunktion Nedsatt libido
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	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:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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. 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 ögonsjukdomar – 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 1 000 gånger mer selektiv för alfa-2-receptorn än för 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 icke-selektiv beta-1- och beta-2-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, 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 vid jämförelse 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 kvarstå 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 aldehydoxidas 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 upprepade dosering av Combigan uppvisade heller ingen särskild 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 fetal 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 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 (för pH-reglering)
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 flaskor av LPDE (low density polyeten) 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 AB
Hagaplan 4
113 68 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22652

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 februari 2006
Datum för den senaste förnyelsen: 30 mars 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-12-19