

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Combigan 2 mg/ml + 5 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml διαλύματος περιέχει:

2.0 mg τρυγική βριμονιδίνη, που ισοδυναμεί με 1.3 mg βριμονιδίνη

5.0 mg τιμολόλη, ίση με 6.8 mg μηλεϊνική τιμολόλη

Περιέχει βενζαλκόνιο χλωριούχο 0.05 mg/ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα.

Διαυγές, υποπράσινο προς κίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Μείωση της Ενδοφθάλμιας Πίεσης (ΕΟΠ) σε ασθενείς με χρόνια γλαύκωμα ανοικτής γωνίας ή οφθαλμική υπερτονία, με ανεπαρκή ανταπόκριση στη χορήγηση τοπικών βήτα-αναστολέων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για να αποφευχθεί μόλυνση των οφθαλμών ή των οφθαλμικών σταγόνων, η σταγονομετρική προεξοχή δεν πρέπει να έρθει σε επαφή με καμία επιφάνεια.

Συνιστώμενη δοσολογία για ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων και των υπερήλικων)

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι μια σταγόνα Combigan στον πάσχοντα οφθαλμό(ούς) δύο φορές την ημέρα, με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών.

Αν πρόκειται να χορηγηθούν περισσότερα από ένα τοπικά οφθαλμικά σκευάσματα, τα διαφορετικά αυτά σκευάσματα πρέπει να ενσταλάσσονται με μεσοδιάστημα 5 λεπτών.

Όπως με κάθε διάλυμα οφθαλμικών σταγόνων, για να μειωθεί η πιθανή συστηματική απορρόφηση, συνιστάται να πιέζεται ο δακρυϊκός σάκος στο μέσο κανθό (πλήρης απόφραξη) για ένα λεπτό. Αυτό πρέπει να γίνεται αμέσως μετά από κάθε ενστάλαξη.

Χορήγηση σε νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια

Το Combigan δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια. Συνεπώς, η αντιμετώπιση τέτοιων ασθενών πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή.

Χορήγηση σε παιδιά και εφήβους

Το Combigan αντενδείκνυται σε νεογνά και βρέφη (ηλικίας μικρότερης των 2 ετών) (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις, παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση, παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες και παράγραφο 4.9 Υπερδοσολογία).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Combigan σε παιδιά και σε εφήβους (ηλικίας 2 έως 17

ετών) δεν έχει τεκμηριωθεί και συνεπώς, η χρήση του δεν συνιστάται (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.8).

4.3 Αντενδείξεις

- Αντιδραστική νόσος των αεραγωγών συμπεριλαμβανομένου του βρογχικού άσθματος ή ιστορικού βρογχικού άσθματος, σοβαρής χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας.
- Κομβική βραδυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός δευτέρου ή τρίτου βαθμού μη ελεγχόμενος με βηματοδότη, επιβεβαιωμένη καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενής καταπληξία (σοκ).
- Χρήση σε νεογνά και βρέφη (ηλικίας μικρότερης των 2 ετών) (βλ. παράγραφο 4.8).
- Οι ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ).
- Ασθενείς που λαμβάνουν αντικαταθλιπτικά τα οποία επηρεάζουν τη νοραδρενεργική μεταβίβαση (π.χ., τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και μιανσερίνη).
- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε παιδιά ηλικίας 2 ετών και μεγαλύτερα, ιδιαίτερα σε εκείνα ηλικίας μεταξύ 2 και 7 ετών και/ή βάρους <20 Kg, πρέπει να χορηγείται με προσοχή και με συνεχή παρακολούθηση λόγω της υψηλής συχνότητας εμφάνισης υπνηλίας. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Combigan σε παιδιά και σε εφήβους (ηλικίας 2 έως 17 ετών) δεν έχει τεκμηριωθεί και συνεπώς, η χρήση του δεν συνιστάται (βλ. επίσης παράγραφο 4.2 και παράγραφο 4.8).

Όπως άλλοι τοπικά χορηγούμενοι οφθαλμικοί παράγοντες, το Combigan μπορεί να απορροφηθεί συστηματικά. Δεν έχει παρατηρηθεί αύξηση της συστηματικής απορρόφησης σε σχέση με την ανεξάρτητη χορήγηση των δραστικών ουσιών.

Ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν οφθαλμικές αντιδράσεις αλλεργικού τύπου (αλλεργική επιπεφυκίτιδα και αλλεργική βλεφαρίτιδα) κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με Combigan. Αλλεργική επιπεφυκίτιδα παρατηρήθηκε σε ποσοστό 5.2% των ασθενών. Τυπικά παρατηρήθηκε μεταξύ 3 και 9 μηνών, έχοντας ως αποτέλεσμα πλήρη διακοπή της θεραπείας σε ποσοστό 3.1%. Αλλεργική βλεφαρίτιδα δεν αναφέρθηκε συχνά (<1%). Εάν παρατηρηθούν αλλεργικές αντιδράσεις, η θεραπεία με Combigan πρέπει να διακοπεί.

Λόγω της παρουσίας της β-αδρενεργικής ουσίας τιμολόλης, ενδέχεται να εμφανιστούν οι ίδιοι τύποι καρδιαγγειακών και πνευμονικών ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίζονται στους συστηματικά χορηγούμενους βήτα-αναστολείς.

Η θεραπεία ασθενών με σοβαρή ή μη σταθεροποιημένη και μη ελεγχόμενη καρδιαγγειακή νόσο πρέπει να γίνεται με προσοχή. Η καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να ελεγχθεί καταλλήλως πριν την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς με ιστορικό σοβαρής καρδιακής νόσου πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία καρδιακής ανεπάρκειας και να ελέγχεται η συχνότητα του σφυγμού. Μετά τη χορήγηση μηλαινικής τιμολόλης έχουν αναφερθεί καρδιακές και αναπνευστικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανόμενου θανάτου από βρογχόσπασμο σε ασθενείς με άσθμα και, σπάνια, θανάτου σε σχέση με καρδιακές ανεπάρκειες.

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια σε αιμοκάθαρση, η θεραπεία με τιμολόλη έχει συσχετισθεί με έκδηλη υπόταση.

Η τιμολόλη μπορεί να μειώσει την αντανακλαστική ταχυκαρδία και να αυξήσει τον κίνδυνο υπότασης όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αναισθητικά. Ο αναισθησιολόγος πρέπει να ενημερωθεί εάν ο ασθενής χρησιμοποιεί Combigan.

Οι βήτα-αναστολείς ενδέχεται επίσης να καλύψουν τα σημεία υπερθυρεοειδισμού και να προκαλέσουν επιδείνωση της στηθάγχης Prinzmetal, σοβαρές περιφερικές και κεντρικές φλεβικές διαταραχές και υπόταση. Το Combigan πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μεταβολική οξέωση και μη θεραπευτικά υποστηριζόμενο φαιοχρωμοκύττωμα.

Οι βήτα-αδρενεργικοί αναστολείς πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς που παρουσιάζουν αυθόρμητη υπογλυκαιμία ή σε ελεγχόμενους διαβητικούς ασθενείς (ειδικά σε αυτούς με ασταθή διαβήτη), καθώς οι βήτα-αναστολείς μπορούν να καλύψουν τα σημεία και συμπτώματα της οξείας υπογλυκαιμίας. Τα ενδεικτικά σημεία της οξείας υπογλυκαιμίας μπορεί να συγκαλυφθούν, ιδιαίτερα από ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών και εφίδρωση.

Το Combigan πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κατάθλιψη, εγκεφαλική ή στεφανιαία ανεπάρκεια, φαινόμενο Raynaud, ορθοστατική υπόταση ή αποφρακτική θρομβοαγγείτιδα.

Κατά τη λήψη των βήτα-αναστολέων, οι ασθενείς με ιστορικό ατοπίας ή ιστορικό σοβαρής αναφυλακτικής αντίδρασης σε διάφορα αλλεργιογόνα ενδέχεται να μην ανταποκριθούν στη συνήθη δόση αδρεναλίνης που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των αναφυλακτικών αντιδράσεων.

Όπως και με τους συστηματικά χορηγούμενους βήτα-αναστολείς, εάν καταστεί απαραίτητη η διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, πρέπει να γίνει βαθμιαία για να αποφευχθούν διαταραχές του ρυθμού, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αιφνίδιος θάνατος.

Αποκόλληση χοριοειδούς μετά από διηθητική επέμβαση έχει αναφερθεί με χορήγηση αναστολέων της παραγωγής του υδατοειδούς υγρού (όπως τιμολόλη, ακεταζολαμίδη).

Το συντηρητικό του Combigan, βενζαλκόνιο χλωριούχο, μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό των οφθαλμών. Αφαιρέστε τους φακούς επαφής πριν την ενστάλαξη και περιμένετε τουλάχιστον 15 λεπτά πριν την επανατοποθέτηση. Το βενζαλκόνιο χλωριούχο είναι γνωστό ότι αποχρωματίζει τους μαλακούς φακούς επαφής. Αποφύγετε την επαφή με μαλακούς φακούς επαφής.

Το Combigan δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Παρότι δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης του Combigan με άλλα φάρμακα, η πιθανότητα μιας προσθετικής ή αυξητικής επίδρασης με τα κατασταλτικά του ΚΝΣ (αλκοόλ, βαρβιτουρικά, οπιούχα ηρεμιστικά ή αναισθητικά) πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπ' όψιν.

Υπάρχει το ενδεχόμενο αθροιστικών επιδράσεων που οδηγούν σε υπόταση και/ή σημαντική βραδυκαρδία όταν οφθαλμικές σταγόνες με τιμολόλη συγχρησιμοποιούνται με από του στόματος χορηγούμενους αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, γουανεθιδίνη, ή βήτα-αναστολείς, αντιαρρυθμικά, γλυκοσίδες δακτυλίτιδας ή παρασυμπαθητικομιμητικά. Μετά τη χορήγηση βριμονιδίνης, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια (<1 στα 10,000) περιπτώσεις υπότασης. Ως εκ τούτου, συνιστάται προσοχή κατά τη χρήση του Combigan με συστηματικώς χορηγούμενα αντιυπερτασικά.

Παρόλο που η τιμολόλη έχει μικρή επίδραση στο μέγεθος της κόρης, έχει αναφερθεί περιστασιακά μυδρίαση, όταν η τιμολόλη χρησιμοποιείται με μυδριατικούς παράγοντες όπως η αδρεναλίνη.

Οι βήτα-αναστολείς μπορούν να αυξήσουν το υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα των αντιδιαβητικών παραγόντων. Οι βήτα-αναστολείς μπορούν να καλύψουν τα σημεία και συμπτώματα της υπογλυκαιμίας (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Η υπερτασική αντίδραση στην ξαφνική διακοπή της κλονιδίνης μπορεί να ενεργοποιηθεί όταν λαμβάνονται βήτα-αναστολείς.

Έχει αναφερθεί συστηματικός βήτα-αποκλεισμός (π.χ., μειωμένος καρδιακός ρυθμός) κατά τη διάρκεια συνδυασμένης θεραπευτικής αγωγής με κινιδίνη και τιμολόλη, πιθανών λόγω του ότι η κινιδίνη αναστέλλει τον μεταβολισμό της τιμολόλης μέσω του ενζύμου P450, CYP2D6.

Συγχορήγηση βήτα-αναστολέων και αναισθητικών φαρμάκων, μπορεί να μειώσει την αντανakλαστική ταχυκαρδία και να αυξήσει τον κίνδυνο υπότασης (βλ. παράγραφο 4.4) και γι' αυτό πρέπει να ενημερωθεί ο αναισθησιολόγος εάν ο ασθενής χρησιμοποιεί Combigan.

Συνιστάται προσοχή εάν το Combigan συγχορηγείται με ιωδιούχα σκιαγραφικά ή με ενδοφλέβια χορηγούμενη λιδοκαΐνη.

Η σιμετιδίνη, η υδραλαζίνη και η αλκοόλη μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα της τιμολόλης στο πλάσμα.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για το επίπεδο των κυκλοφορούντων κατεχολαμινών μετά τη χορήγηση Combigan. Προσοχή, εντούτοις, συστήνεται σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία μπορεί να επηρεάσουν τον μεταβολισμό και την πρόσληψη των κυκλοφορούντων αμινών, π.χ. χλωροπρομαζίνη, μεθυλοφενιδάτη, ρεσερπίνη.

Συνιστάται προσοχή κατά την έναρξη (ή τη μεταβολή της δόσης) συγχορηγούμενης αγωγής με συστηματικώς χορηγούμενο παράγοντα (ανεξαρτήτου φαρμακοτεχνικής μορφής), που ενδέχεται να αλληλεπιδράσει με α-αδρενεργικούς αγωνιστές ή να παρέμβει στη δραστηριότητά τους, π.χ. αγωνιστές ή ανταγωνιστές των αδρενεργικών υποδοχέων, π.χ. (ισοπρεναλίνη, πραζοσίνη).

Αν και δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με το Combigan, πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη η θεωρητική πιθανότητα ενός συνολικού αποτελέσματος μείωσης της ενδοφθάλμιας πίεσης σε συνδυασμό με προσταμίδες, προσταγλανδίνες, αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης και πιλοκαρπίνη.

Συγχορήγηση με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ) αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με ΜΑΟ, μετά το πέρας αυτής πρέπει να περιμένουν 14 ημέρες πριν την έναρξη θεραπευτικής αγωγής με Combigan.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του Combigan σε έγκυες γυναίκες.

Τρυγική βριμονιδίνη

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της τρυγικής βριμονιδίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε υψηλές τοξικές για τη μητέρα δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Τιμολόλη

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε δόσεις σημαντικά υψηλότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική (βλέπε 5.3). Ωστόσο επιδημιολογικές μελέτες δεν κατέδειξαν αποτελέσματα διαμαρτιών, αλλά έδειξαν ενδεχόμενο κίνδυνο ενδομήτριας βραδύτητας ανάπτυξης (ΕΒΑ) μετά από του στόματος χορήγηση βήτα-αναστολέων. Επιπλέον, σημεία και συμπτώματα βήτα-αποκλεισμού (π.χ. βραδυκαρδία, υπόταση, αναπνευστική δυσχέρεια υπογλυκαιμία) έχουν παρατηρηθεί σε νεογνά, όταν χορηγούνται βήτα-αναστολείς μέχρι τον τοκετό. Επομένως εάν το Combigan χορηγείται στην κύηση μέχρι την ώρα του τοκετού, το νεογνό πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά τις πρώτες ημέρες της ζωής του.

Το Combigan δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Γαλουχία

Η τιμολόλη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν η βριμονιδίνη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα αλλά εκκρίνεται στο γάλα των θηλαζόντων αρουραίων. Το Combigan δεν πρέπει να

χρησιμοποιείται από γυναίκες κατά την περίοδο της γαλουχίας.

4.7 **Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Combigan έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Το Combigan μπορεί να προκαλέσει παροδική θόλωση της όρασης, κόπωση και/ή υπνηλία που μπορεί να ελαττώσουν την ικανότητα για οδήγηση ή χρήση μηχανημάτων. Ο ασθενής πρέπει να περιμένει μέχρι να αποκατασταθεί η όρασή του πριν οδηγήσει ή χειριστεί μηχανές.

4.8 **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Βάση κλινικών δεδομένων 12 μηνών, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν υπεραιμία επιπεφυκότα (περίπου 15% των ασθενών) και αίσθημα καύσου στον οφθαλμό (περίπου 11% των ασθενών). Η πλειοψηφία αυτών των περιπτώσεων ήταν ήπια και οδήγησε σε ποσοστά διακοπής της θεραπείας μόνο 3.4% και 0.5% αντίστοιχα.

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με Combigan αναφέρθηκαν οι εξής ανεπιθύμητες ενέργειες:

Οφθαλμικές διαταραχές

Πολύ συχνές (>1/10): υπεραιμία επιπεφυκότα, αίσθημα καύσου

Συχνές (>1/100, <1/10): αίσθημα νυγμού, αλλεργική επιπεφυκίτιδα, διάβρωση κερατοειδούς, επιπολής στικτή κερατίτιδα, κνησμός, θυλακιδώδης επιπεφυκίτιδα, οπτική διαταραχή, βλεφαρίτιδα, επιφορά, ξηροφθαλμία, οφθαλμική έκκριση, οφθαλμικό άλγος, οφθαλμικός ερεθισμός, αίσθημα ξένου σώματος

Όχι συχνές (>1/1000, <1/100): επιδείνωση οπτικής οξύτητας, οίδημα του επιπεφυκότα, θυλακιδώδης επιπεφυκίτιδα, αλλεργική βλεφαρίτιδα, επιπεφυκίτιδα, κινούμενα σωματίδια στον υαλοειδή, ασθενωπία, φωτοφοβία, υπερτροφία της οπτικής θηλής, βλεφαρικό άλγος, λεύκανση επιπεφυκότα, οίδημα του κερατοειδούς, διηθήσεις του κερατοειδούς, αποκόλληση υαλοειδούς

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές (>1/100, <1/10): κατάθλιψη

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές (>1/100, <1/10): υπνηλία, κεφαλαλγία

Όχι συχνές (>1/1000, <1/100): ζάλη, συγκοπτική κρίση

Καρδιακές διαταραχές

Όχι συχνές (>1/1000, <1/100): συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αίσθημα παλμών

Αγγειακές διαταραχές

Συχνές (>1/100, <1/10): υπέρταση

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Όχι συχνές (>1/1000, <1/100): ρινίτιδα, ρινική ξηρότητα

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Συχνές (>1/100, <1/10): ξηροστομία

Όχι συχνές (>1/1000, <1/100): διαταραχή γεύσης

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές (>1/100, <1/10): βλεφαρικό οίδημα, βλεφαρικός κνησμός, βλεφαρικό ερύθημα

Όχι συχνές (>1/1000, <1/100): αλλεργική εξ επαφής δερματίτιδα

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές (>1/100, <1/10): αδυναμία

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνές (>1/100, <1/10): μη φυσιολογικές τιμές LFT

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του Combigan στην αγορά:

Καρδιακές διαταραχές

Όχι γνωστές: αρρυθμία, βραδυκαρδία, ταχυκαρδία

Αγγειακές διαταραχές:

Όχι γνωστές: υπόταση

Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με κάποιο εκ των συστατικών και που ενδέχεται να εμφανιστούν και με το Combigan:

Βριμονιδίνη

Οφθαλμικές διαταραχές: ιριδίτιδα, μύση

Ψυχιατρικές διαταραχές: αϋπνία

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου: συμπτώματα ανώτερου αναπνευστικού, δύσπνοια

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος: γαστρεντερικά συμπτώματα

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης: συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις

Σε περιπτώσεις που χορηγήθηκε βριμονιδίνη σαν μέρος της θεραπείας συγγενούς γλαυκώματος, συμπτώματα υπερδοσολογίας από βριμονιδίνη όπως, απώλεια συνείδησης, υπόταση, υποτονία, βραδυκαρδία, υποθερμία, κυάνωση και άπνοια, αναφέρθηκαν σε νεογνά και βρέφη (ηλικίας μικρότερης των 2 ετών) που ελάμβαναν βριμονιδίνη (βλ. παράγραφο 4.3).

Υψηλή συχνότητα εμφάνισης υπνηλίας έχει αναφερθεί σε παιδιά ηλικίας 2 ετών και μεγαλύτερα, ιδιαίτερα σε εκείνα ηλικίας μεταξύ 2 και 7 ετών και/ή βάρους <20 Kg (βλ. παράγραφο 4.4).

Τιμολόλη

Οφθαλμικές διαταραχές: μειωμένη ευαισθησία κερατοειδούς, διπλωπία, πτώση, αποκόλληση χοριοειδούς (μετά από διηθητική επέμβαση), διαθλαστικές μεταβολές (λόγω διακοπής της μυωτικής θεραπευτικής αγωγής σε ορισμένες περιπτώσεις)

Ψυχιατρικές διαταραχές: αϋπνία, εφιάλτες, μειωμένη λίμπιντο

Διαταραχές του νευρικού συστήματος: απώλεια μνήμης, αύξηση των σημείων και συμπτωμάτων της μυασθένειας gravis, παραισθησία, εγκεφαλική ισχαιμία

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου: εμβοή

Καρδιακές διαταραχές: καρδιακός αποκλεισμός, καρδιακή ανακοπή

Αγγειακές διαταραχές: καρδιαγγειακό επεισόδιο, χολόλιθια, φαινόμενο Raynaud, κρύα άκρα

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου: βρογχόσπασμος (κυρίως σε ασθενείς με προϋπάρχουσα βρογχοσπαστική νόσο), δύσπνοια, βήχας, αναπνευστική ανεπάρκεια

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος: ναυτία, διάρροια, δυσπεψία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: αλωπεκία, ψωριασικό εξάνθημα, ή έξαρση της ψωρίασης

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών: συστηματικός ερυθματώδης λύκος

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών: νόσος του Peyronie

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης: οίδημα, θωρακικό άλγος

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα αναφορικά με την υπερδοσολογία του Combigan.

Βριμονιδίνη

Οφθαλμική υπερδοσολογία:

Σε περιπτώσεις όπου η βριμονιδίνη χρησιμοποιήθηκε ως μέρος της θεραπείας του συγγενούς γλαυκώματος, αναφέρθηκαν συμπτώματα υπερδοσολογίας βριμονιδίνης όπως απώλεια συνείδησης, υπόταση, υποτονία, βραδυκαρδία, υποθερμία, κυάνωση και άπνοια, σε νεογνά και βρέφη (ηλικίας μικρότερης των 2 ετών) που τους χορηγήθηκε βριμονιδίνη.

Συστηματική υπερδοσολογία μετά από τυχαία κατάποση:

Αναφορές σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από ακούσια κατάποση βριμονιδίνης από παιδιατρικούς ασθενείς έχουν δημοσιευθεί ή αναφερθεί στην Allergan. Οι ασθενείς παρουσίασαν συμπτώματα κατάθλιψης ΚΝΣ, τυπικό προσωρινό κώμα ή χαμηλό επίπεδο συνείδησης, υποτονία, βραδυκαρδία, υποθερμία και άπνοια, και χρειάστηκε εισαγωγή σε θάλαμο εντατικής φροντίδας και διασωλήνωση, όπου απαιτήθηκε. Αναφέρθηκε ότι όλοι οι ασθενείς είχαν πλήρη ανάνηψη μέσα σε 6-24 ώρες.

Αναφέρθηκαν δύο περιπτώσεις ανεπιθύμητων ενεργειών από ακούσια κατάποση 9-10 σταγόνων βριμονιδίνης από ενήλικες ασθενείς. Οι ασθενείς παρουσίασαν ένα υποτασικό επεισόδιο το οποίο στη μια περίπτωση οδήγησε σε απότομη αντανακλαστική αύξηση της αρτηριακής πίεσεως 8 ώρες περίπου μετά την κατάποση. Αναφέρθηκε ότι και οι δύο ασθενείς είχαν πλήρη ανάνηψη μέσα σε 24 ώρες. Καμία ανεπιθύμητη ενέργεια δεν παρατηρήθηκε σε ένα τρίτο ασθενή ο οποίος επίσης κατάπιε βριμονιδίνη σε άγνωστη ποσότητα.

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις από του στόματος υπερδοσολογίας άλλων άλφα-2-αγωνιστών που προκάλεσαν συμπτώματα όπως υπόταση, αδυναμία, έμμετος, λήθαργος, καταστολή, βραδυκαρδία, αρρυθμία, μείωση, άπνοια, υποτονία, υποθερμία, αναπνευστική καταστολή και σπασμός.

Τιμολόλη

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας της συστηματικώς χορηγούμενης τιμολόλης είναι: βραδυκαρδία, υπόταση, βρογχόσπασμος, κεφαλαλγία, ζάλη και καρδιακή ανακοπή. Μια μελέτη σε ασθενείς έδειξε ότι η τιμολόλη δεν αιμοκαθαίρεται άμεσα.

Εάν υπάρξει υπερδοσολογία, η αντιμετώπιση πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:

Οφθαλμολογικά – κατά του γλαυκώματος και μυωτικά - βήτα-αναστολείς – τιμολόλη, συνδυασμοί
Κωδικός ATC: S01ED 51

Μηχανισμός δράσης:

Το Combigan αποτελείται από δύο δραστικές ουσίες: τρυγική βριμονιδίνη και μηλεϊνική τιμολόλη. Τα δύο αυτά συστατικά μειώνουν την αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση (ΕΟΠ) μέσω συμπληρωματικών μηχανισμών δράσης και το συνδυασμένο αποτέλεσμα οδηγεί σε πρόσθετη μείωση της ΕΟΠ σε σύγκριση με τη μεμονωμένη χορήγηση της κάθε ουσίας ξεχωριστά. Το Combigan έχει ταχεία έναρξη δράσης.

Η τρυγική βριμονιδίνη είναι ένας αγωνιστής των άλφα-2 αδρενεργικών υποδοχέων ο οποίος είναι 1000 φορές πιο εκλεκτικός για τον άλφα-2 αδρενεργικό υποδοχέα απ'ότι για τον άλφα-1 αδρενεργικό υποδοχέα. Αυτή η εκλεκτικότητα έχει σαν αποτέλεσμα τη μη πρόκληση μυδρίασης και αγγειοσύσπασσης των μικρών αγγείων που σχετίζεται με τα ανθρώπινα αμφιβληστροειδικά ξενομοσχεύματα.

Πιστεύεται ότι η τρυγική βριμονιδίνη μειώνει την ΕΟΠ αυξάνοντας την ραγοειδοσκληρική εκροή και

μειώνοντας την παραγωγή του υδατοειδούς υγρού.

Η τιμολόλη είναι ένας μη εκλεκτικός αναστολέας των βήτα₁ και βήτα₂ αδρενεργικών υποδοχέων που δεν έχει σημαντική ενδογενή συμπαθητικομιμητική, άμεση μυοκαρδιακή κατασταλτική ή τοπική αναισθητική (μεμβρανο-σταθεροποιητική) δράση. Η τιμολόλη μειώνει την ΕΟΠ μειώνοντας το σχηματισμό υδατοειδούς υγρού. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι ακόμα σαφώς αποδεδειγμένος, αλλά είναι πιθανή η αναστολή της αυξημένης σύνθεσης κυκλικής Μονοφωσφορικής Αδενοσίνης (cyclic AMP) που προκαλείται από ενδογενή βήτα-αδρενεργική διέγερση.

Κλινικές επιδράσεις:

Σε τρεις ελεγχόμενες διπλά τυφλές κλινικές μελέτες, το Combigan (δισ ημερησίως) προκάλεσε μια κλινικά σημαντική πρόσθετη μείωση της μέσης ημερήσιας ΕΟΠ σε σύγκριση με την τιμολόλη (δισ ημερησίως) και τη βριμονιδίνη (δισ ημερησίως ή τρις ημερησίως) χορηγούμενες ως μονοθεραπεία.

Σε μια μελέτη σε ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενη ΕΟΠ μετά από ελάχιστη περίοδο εισαγωγής (run-in) τριών εβδομάδων σε οποιαδήποτε μονοθεραπεία, κατά τη διάρκεια των 3 μηνών θεραπευτικής αγωγής παρατηρήθηκαν πρόσθετες μειώσεις της μέσης ημερήσιας ΕΟΠ κατά 4.5, 3.3 και 3.5 mmHg για το Combigan (δισ ημερησίως), την τιμολόλη (δισ ημερησίως) και τη βριμονιδίνη (δισ ημερησίως), αντίστοιχα. Σ' αυτή τη μελέτη, πριν από τα σημεία μέτρησης της πρωινής δόσης, μια σημαντική πρόσθετη μείωση στην ΕΟΠ θα μπορούσε να καταδειχθεί σε σύγκριση μόνο με την βριμονιδίνη αλλά όχι με την τιμολόλη, εντούτοις παρατηρήθηκε μια θετική τάση σε όλα τα άλλα σημεία μέτρησης. Στα συγκεντρωμένα στοιχεία των άλλων δύο δοκιμών, παρατηρήθηκε στατιστικά ανωτερότητα σε σύγκριση με την τιμολόλη. Επιπλέον, η μείωση της ΕΟΠ που προκλήθηκε από το Combigan ήταν συστηματικά μη κατώτερη από αυτήν που επετεύχθη από την συμπληρωματική αγωγή με βριμονιδίνη και τιμολόλη (όλα δισ ημερησίως).

Σε διπλά τυφλές μελέτες διάρκειας μέχρι και 12 μηνών, η μειωτική επίδραση του Combigan στην ΕΟΠ εμφανίστηκε να διατηρείται.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Combigan:

Οι συγκεντρώσεις βριμονιδίνης και τιμολόλης στο πλάσμα προσδιορίστηκαν σε μια διασταυρούμενη μελέτη συγκρίνοντας θεραπευτικές αγωγές μονοθεραπείας με θεραπευτική αγωγή με Combigan σε υγιείς συμμετέχοντες. Δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές του εμβαδού κάτω από την καμπύλη (AUC) της βριμονιδίνης ή της τιμολόλης μεταξύ του Combigan και των αντίστοιχων μονοθεραπειών. Οι μέσες τιμές συγκέντρωσης πλάσματος C_{max} για τη βριμονιδίνη και την τιμολόλη μετά από χορήγηση Combigan ήταν 0.0327 και 0.406 ng/ml αντίστοιχα.

Βριμονιδίνη

Μετά από οφθαλμική χορήγηση οφθαλμικών σταγόνων 0.2% σε ανθρώπους, οι συγκεντρώσεις βριμονιδίνης στο πλάσμα είναι χαμηλές. Η βριμονιδίνη δεν μεταβολίζεται εκτεταμένα στον ανθρώπινο οφθαλμό και η δέσμευση από την ανθρώπινη πρωτεΐνη πλάσματος είναι περίπου 29%. Ο μέσος εμφανής χρόνος ημίσειας ζωής στη συστηματική κυκλοφορία ήταν περίπου 3 ώρες μετά την τοπική χορήγηση στον άνθρωπο.

Χορηγούμενη από του στόματος στον άνθρωπο, η βριμονιδίνη απορροφάται καλά και αποβάλλεται ταχέως. Το μεγαλύτερο μέρος της δόσης (περίπου το 74% της δόσης) απεκκρίθηκε ως μεταβολίτης στα ούρα εντός πέντε ημερών. Δεν ανιχνεύθηκε αμετάβλητο φάρμακο στα ούρα. Μελέτες in vitro, χρησιμοποιώντας ζωικό και ανθρώπινο ήπαρ, έδειξαν ότι ο μεταβολισμός επιτυγχάνεται με τη μεσολάβηση της αλδεϋδικής οξειδάσης και του κυτοχρώματος P450. Ως εκ τούτου, η συστηματική αποβολή φαίνεται να γίνεται κυρίως μέσω ηπατικού μεταβολισμού.

Η βριμονιδίνη δεσμεύεται σημαντικά και αναστρέψιμα από τη μελανίνη σε οφθαλμικούς ιστούς χωρίς

ανεπιθύμητες ενέργειες. Δεν παρουσιάζεται συσσώρευση υπό συνθήκες απουσίας μελανίνης.

Η βριμονιδίνη δεν μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό στους ανθρώπινους οφθαλμούς.

Τιμολόλη

Μετά από ενστάλαξη οφθαλμικών σταγόνων 0.5% σε ανθρώπους που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο καταρράκτη, η μέγιστη συγκέντρωση τιμολόλης ήταν 898 ng/ml στο υδατοειδές σώμα εντός 1 ώρας μετά τη χορήγηση. Μέρος τη δόσης απορροφάται συστηματικά οπότε και μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της τιμολόλης στο πλάσμα είναι περίπου 7 ώρες. Η τιμολόλη μεταβολίζεται εν μέρει στο ήπαρ και απεκκρίνεται ως τιμολόλη και μεταβολίτες της από τους νεφρούς. Η τιμολόλη δεν δεσμεύεται σημαντικά στο πλάσμα της πρωτεΐνης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το προφίλ οφθαλμικής και συστηματικής ασφάλειας των μεμονωμένων συστατικών είναι καλά αποδεδειγμένο. Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες των μεμονωμένων συστατικών για φαρμακολογική ασφάλεια, τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητα και καρκινογενετικές μελέτες. Πρόσθετες μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων με το Combigan δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο επίσης.

Βριμονιδίνη

Η τρυγική βριμονιδίνη δεν προκάλεσε τερατογένεση σε ζώα, αλλά έδειξε ότι προκαλεί αποβολή σε κουνέλια και μείωση της μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους κατόπιν συστηματικής έκθεσης σε δόσεις 37-πλάσιες και 134-πλάσιες αντίστοιχα, αυτών που λαμβάνονται κατά τη θεραπευτική αγωγή σε ανθρώπους.

Τιμολόλη

Μελέτες σε ζώα, έδειξαν ότι οι βήτα-αναστολείς προκαλούν μειωμένη ροή οφθαλμικού αίματος, μειωμένη ανάπτυξη του εμβρύου, καθυστέρηση οστεοποίησης και αυξανόμενο κίνδυνο εμβρυικού και μεταγεννητικού θανάτου, αλλά δεν προκαλούν τερατογένεση. Σε υψηλές για τη μητέρα δόσεις τιμολόλης, παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα (επαναρρόφηση) σε κουνέλι και εμβρυοτοξικότητα (καθυστέρηση οστεοποίησης) σε αρουραίους. Μελέτες τερατογένεσης σε ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια σε χορηγούμενες από του στόματος δόσεις τιμολόλης μέχρι και 4200 φορές υψηλότερες από την ημερήσια δόση Combigan σε ανθρώπους, δεν εμφάνισαν στοιχεία εμβρυϊκών διαμαρτιών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Βενζαλκόνιο χλωριούχο
Νάτριο φωσφορικό δισόξινο μονοϋδρικό
Νάτριο φωσφορικό μονόξινο επταϋδρικό
Υδροχλωρικό οξύ ή νατρίου υδροξειδίου για ρύθμιση του pH
Ύδωρ κεκαθαρισμένο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

21 μήνες.

Μετά το πρώτο άνοιγμα: Να χρησιμοποιείται εντός 28 ημερών.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκά φιαλίδια από χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο, με βιδωτό καπάκι από πολυστυρένιο . Κάθε φιαλίδιο περιέχει 5 ml.

Διατίθενται τα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας: κουτιά που περιέχουν 1 ή 3 φιαλίδια των 5ml. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
Co. Mayo
Ιρλανδία

Αντιπρόσωπος στην Ελλάδα:
NEXUS MEDICALS A.E.
Λεωφ. Μαρκοπούλου-Σουνίου
190 03 Μαρκόπουλο Αττικής
Τηλ. 229 90 41 350

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

82928/20-11-2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

01/03/2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

11/2009